(19) 世界知的所有権機関 国際事務局



(43) 国際公開日 2002 年12 月19 日 (19.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号 WO 02/100833 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 231/56, A61K 31/416, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/46, A61P 9/00, 9/10, 9/12, 13/02, 13/12, 15/00, 15/08, 19/08, 25/28, 27/02, 27/06, 29/00, 31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05609

(22) 国際出願日: 2002年6月6日(06.06.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2001-176826 2001 年6 月12 日 (12.06.2001) JF

特願 2001-398992

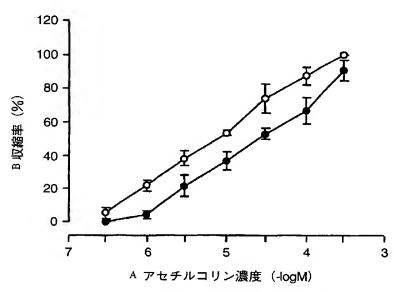
2001年12月28日(28.12.2001) JP

- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友 製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大 阪市 中央区道修町2丁目2番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 今崎 尚士 (IMAZAKI,Naonori) [JP/JP]; 〒564-0053 大阪府 吹田市 江の木町18-22-902 Osaka (JP). 北野 正史 (KI-TANO,Masafumi) [JP/JP]; 〒569-0081 大阪府 高槻市宮野町9-12-102 Osaka (JP). 大橋 尚仁 (OHASHI,Nao-hito) [JP/JP]; 〒569-1020 大阪府 高槻市 高見台6-5

*[*続葉有*]*

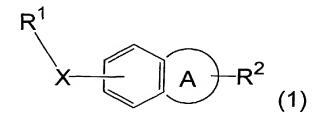
(54) Title: Rho KINASE INHIBITORS

(54) 発明の名称: Rhoキナーゼ阻害剤



(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (1) or prodrugs thereof or medicinally acceptable salts of both are useful as remedies for diseases in which Rho kinase participates: (1) wherein one to four groups represented by the general formula: R1-X- are present and may be the same or different from each other; A is a saturated or unsaturated five-membered heterocycle; X is a single bond, $-N(R^3)$ -, -O-, -S-, or the like; R1 is hydrogen, halogeno, nitro, carboxyl, substituted or unsubstituted alkyl, or the like; R² is hydrogen, halogeno, nitro, carboxyl, substituted or unsubstituted alkyl, or the like; and R3 is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, or the like.

A.... ACETYLCHOLINE CONCENTRATION (-logM) B.... CONTRACTION (%)



WO 02/100833 A1

Osaka (JP). 松井 和貴 (MATSUI,Kazuki) [JP/JP]; 〒669-1324 兵庫県 三田市 ゆりのき台2丁目13-1 Hyogo (JP).

- (74) 代理人: 浅村 皓 , 外(ASAMURA,Kiyoshi et al.); 〒 100-0004 東京都 千代田区 大手町 2 丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 3 3 1 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

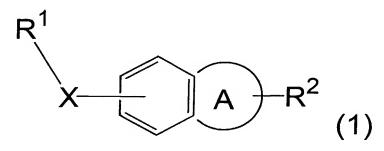
添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される 各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語 のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

式(1)



[式中、 $R^1 - X -$ は同一もしくは異なって $1 \sim 4$ 個存在する。

環Aは飽和もしくは不飽和の複素5員環を、

Xは単結合、または式:-N(R3)-、-O-、もしくは-S-で表される基等を、

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、置換もしくは 無置換のアルキル基、等を、

R²は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基等を、

R³は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基等を表す。

]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、Rhoキナーゼの関与する疾患の治療薬として有用な化合物である。

1

明 細 書

Rhoキナーゼ阻害剤

5 技術分野

本発明は、新規な縮合複素環化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの 医薬として許容される塩を含有するRhoキナーゼ阻害剤(ROCK-II阻害剤、 ROC α 阻害剤)に関する。

Rhoキナーゼは、血管収縮、血小板凝集、気管支平滑筋収縮、血管平滑筋増 10 殖・遊走、内皮増殖・遊走、ストレスファイバー形成、心肥大、Na/H交換輸送系 活性化、adducin活性化、眼圧上昇、勃起不全、早産、網膜症、炎症、免疫疾患、 AIDS、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管感染 等に関与していることが知られている。

本発明化合物はRhoキナーゼ阻害作用を有し、Rhoキナーゼの阻害および

15 Rhoキナーゼ阻害によるNa⁺/H⁺交換輸送系阻害等の二次的な作用によって 病態が改善されると考えられる疾患、例えば平滑筋弛緩作用に基づく高血圧症、 末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息もしくは血小板凝集亢進による 疾患(慢性動脈閉塞症、脳卒中)、細胞の過剰増殖・遊走・線維化(例えば線維 芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサンギウム細胞増殖、血管内皮細胞増殖など) 20 抑制作用に基づく動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、肝不全、腎線維症、腎糸球 体硬化症、腎不全、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌等の 疾患、および心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、受 精および受精卵の着床、骨粗鬆症などの骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、 敗血症、成人呼吸窮迫症候群、また網膜症、緑内障、勃起不全等の治療薬として 25 有用である。

背景技術

Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物としては、国際公開WO98/064 33号公報、国際公開WO99/64011号公報、および国際公開WO00/

2

WO 02/100833 PCT/JP02/05609

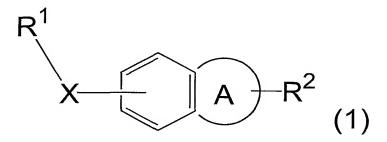
57914号公報に記載された化合物が挙げられる。

発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、Rhoキナーゼ阻害活性を有し、上記疾患 5 の治療剤として有用な化合物を見出すことにある。

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、下記化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩(以下必要に応じ本発明化合物と略称することがある)が優れたRhoキナーゼ阻害作用を有することを見出した。さらに、今回、本発明者等はRhoキナーゼ阻害作用を有する化合物が、膀胱排尿筋の収縮を抑制させ、尿失禁の予防もしくは治療剤として有用であることを見出した。すなわち、本発明は、次のものに関する。

[1]式(1):



[式中、R¹-X-は同一もしくは異なって1~4個存在する。

15 環Aは飽和もしくは不飽和の複素5員環を表す。

Xは単結合、または式:-O-、-N(R^3)-、-N(R^3)C(=O)-、-C(=O)N(R^3)-、-S(O) $_n-$ 、-N(R^3) S(O) $_2-$ 、-S(O) $_2N$ (R^3)-、または-C(=O)-で表される基、または置換もしくは無置換のアルキレン基(該アルキレン基の $-CH_2-$ 基は式:-O-、

- 20 $-N(R^4)$ -、 $-N(R^4)$ C(=O) -、-C(=O) $N(R^4)$ -、-S(O) $_n$ -、 $-N(R^4)$ S(O) $_2$ -、-S(O) $_2$ $N(R^4)$ -、または -C(=O) -で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き 換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。)を表す。
- 25 nは、0、1または2を表す。

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、シアノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、

3

5 置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、 置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアル キル基が置換したシクロアルキル基を表す。

 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式: $-OR^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、

 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表 される基を表す。但し、 R^2 が窒素原子上の置換基である場合、 R^2 は水素原子、

- 15 置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式:-CON(R⁹)R¹⁰、
 - $-SO_2N$ (R⁹) R¹⁰、もしくは-S (O) $_m$ R¹¹で表される基を表す。
- 20 R³およびR⁴は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

mは、0、1または2を表す

25 R⁸、R⁹、およびR¹⁰は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表すか、または・

4

R°とR¹°が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換もしくは無置換の飽和5~8員環の環状アミノ基を表す。

R¹¹は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表す。

]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する、Rhoキナーゼ阻害剤。

25

$$R^1$$
 R^5
 N
 R^6
 R^6
 R^6
 R^6

[式中、 R^1-X -は同一もしくは異なって $1\sim4$ 個存在する。

XおよびR¹は〔1〕と同じ意味を表し、

- 15 R^5 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式: $-OR^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、
- 20 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表 される基を表し、

R⁶は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式:

 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表し、

 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、およびmは〔1〕と同じ意味を表す]で表される、 [1] 記載のRhoキナーゼ阻害剤。

- - [4] Xが式:-N(R3)C(=O)-で表される基である、
 - [1] または [2] 記載のRhoキナーゼ阻害剤。
 - [5] Xが式: -C (=O) N (R^3) -で表される基である、
- 10 [1] または [2] 記載のRhoキナーゼ阻害剤。
 - [6] Xが式:-O-で表される基である、[1] または[2] 記載のRhoキナーゼ阻害剤。
- [7] R^1 が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の飽和複素環基である、[1] \sim [6] のいずれか一項に記載 ORhoキナーゼ阻害剤。
 - [8] 飽和複素環基が、置換もしくは無置換のピペリジニル基、または置換もしくは無置換のテトラヒドロピラニル基である、[7]記載のRhoキナーゼ阻害剤。
- [9] 高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、 20 脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、 前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚血性疾患、炎 症、自己免疫疾患、AIDS、受精および受精卵の着床、骨疾患、脳機能障害、 細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起 不全の治療剤である、[1]~[6]のいずれか1項に記載のRhoキナーゼ阻 25 害剤。

[10] 式(3):

6

$$R^1$$

$$X \qquad Y^1$$

$$Y^3 \qquad (3)$$

[式中、 R^1-X -は同一もしくは異なって $1\sim4$ 個存在する。

Xは単結合、または式:-O-、-N (R^3) -、-N (R^3) C (=O) -、

- $-C = O N (R^3) S (O) N (R^3) S (O) S$
- $-S(O)_{9}N(R^{3})$ -、または-C(=O) -で表される基、または置換も 5 しくは無置換のアルキレン基(該アルキレン基の-CH。-基は式:-O-、
 - $-N (R^4) -N (R^4) C (=O) -N (R^4) -N$
 - $-S(O)_{n} (-N(R^{4}) S(O)_{2} (-S(O)_{2}N(R^{4}) (\pm \hbar t)$
 - -C (=O) -で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き
- 換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子 10 は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。)を表す。

nは、0、1または2を表す。

 Y^1 は式:-C(R^{51})=で表される基もしくは窒素原子を表し、 Y^2 は式:

- $=C(R^{52})$ -で表される基もしくは窒素原子を表し、 Y^{3} は式: $-N(R^{6})$
- ーで表される基もしくは酸素原子を表す。 15

20

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、置換もしくは 無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無 置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは 無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしく は無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、置換もしく は無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置 換したシクロアルキル基を表す。

R³およびR⁴は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアル キル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和複 25 素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアリールアルキ

ル基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

R⁵¹およびR⁵²は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式:-OR⁸、

- $-N (R^9) R^{10}, -CON (R^9) R^{10}, -SO_2N (R^9) R^{10}, &L< t$
- $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

mは、0、1または2を表す。

5

25

10 R⁸、R⁹、およびR¹⁰は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表すか、またはR⁹とR¹⁰が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換もしくは無置換の飽和5~8員環の環状アミノ基を表す。

R¹¹は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽 20 和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表す。

R⁶は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式:

 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

但し、 $R^1-X-が1$ 個のみ存在する場合、次の化合物を除く。

(1) X が単結合である場合、R¹が水素原子、カルボキシル基、またはアルコキ

シカルボニル基である化合物、

- (2) Xが式: -O-で表される基である場合、R¹が水素原子、無置換アルキル基、カルボキシル基によって置換されたアルキル基、無置換ベンゾイル基、または無置換ベンジル基である化合物、
- 5 (3) Xが式:-NH-で表される基である場合、R¹が水素原子またはアミノ置 換アルキル基である化合物、
 - (4) Xが式:-C (=O) -で表される基である場合、 R^1 が水素原子である化合物、
 - (5) Xが式:-NHC(=O)-で表される基である場合、 R^1 がアルキル基、
- 10 または無置換ベンジル基である化合物、
 - (6) Xが無置換アルキレン基であって該アルキレン基が式:-O-、
 - $-N (R^4) N (R^4) C (=0) C (=0) N (R^4) C$
 - $-S(O)_{n} (-N(R^{4}) S(O)_{2} (-S(O)_{2}N(R^{4}) (\pm \hbar t)$
 - -C(=O)ーで表される基によって置き換えられていない場合、R¹が水素原
- 15 子、または無置換アミノ基である化合物。]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[11] 式(4):

$$R^{1}$$
 R^{51}
 N
 R^{6}
 R^{6}

20 [式中、X、 R^1 、 R^{51} および R^6 は〔10〕と同じ意味を表す〕で表される、 〔10〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容 される塩。

[12] 式(5):

WO 02/100833

15

[式中、R⁵¹およびR⁶は〔10〕と同じ意味を表す。

 $X^{\mathfrak{a}}$ 、 $X^{\mathfrak{b}}$ 、 $X^{\mathfrak{c}}$ 、および $X^{\mathfrak{c}}$ は、それぞれ独立して、〔10〕におけるXと同じ意味を表す。

- 5 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}およびR^{1d}は、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシル 基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、 置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、 置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、 置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、
- 10 置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基を表す。

但し、式: R^{1a} — X^a 、 R^{1b} — X^b 、 R^{1c} — X^c 、および R^{1d} — X^d で表される基のうち3個以上が同時に水素原子となることはなく、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、または R^{1d} が無置換のアルキル基である場合、対応する X^a 、 X^b 、 X^c 、または X^d は式:-C(=O) -で表される基ではない。] で表される、[10] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[13] R^{1b}が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアロイル基、置換もしくは 20 無置換の複素芳香族アシル基、置換もしくは無置換の飽和複素環カルボニル基、 または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基である、 [12]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容

される塩。

[14] R¹ が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアロイル基、置換もしくは無置換の複素芳香族アシル基、置換もしくは無置換の飽和複素環カルボニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基である、[12]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[15] X^b が、式:-O-、-N (R^3) -、-NHC (=O)

10 一、または一C(=O) NH-で表される基である、〔13〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[16] X^* が、式:-O-、-N (R^3) -、-NHC (=O) -、または-C (=O) NH-で表される基である、[14] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[18] 式: R^{1} °-X°、および R^{1} $^{d}-X$ d で表される基が共に水素原子である、[15] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの20 医薬として許容される塩。

〔19〕 式: R^{1} °-X°、および R^{1} $^{d}-X$ d で表される基が共に水素原子である、〔14〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔20〕 式: R¹°─X°、およびR¹⁴─X⁴で表される基が共に水25 素原子である、〔16〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの 医薬として許容される塩。

[21] 式: R^{1} *およびX*で表される基が、以下のいずれかのものである、[17]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩:

(i) R^{1a} が置換もしくは無置換のアルキル基であり、 X^{a} が単結合である、または、

11

- (ii) X^a が式: -O-、-C (=O) N (R^3) -、-S (O) $_n-$ 、
- $-S(O)_{2}N(R^{3})$ -、または-C(=O) -で表される基である。
- 5 〔22〕 式: R¹*およびX*で表される基が、以下のいずれかのも のである、〔18〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬 として許容される塩:
 - (i) R^{1} が置換もしくは無置換のアルキル基であり、 X° が単結合である、または、
- 10 (ii) X^aが式:-O-、-C (=O) N (R³) -、-S (O) _n-、
 - $-S(O)_2N(R^3)$ -、または-C(=O) -で表される基である。
 - [23] X *で表される基が、式:-O-で表される基である、
 - 〔22〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容 される塩:
- 15 [24] [10] ~ [23] のいずれか一項記載の化合物もしくは そのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。
 - [25] Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分とする 尿失禁治療剤。
- [26] Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、[1]記載の 20式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として 許容される塩である、[25]記載の尿失禁治療剤。
 - [27] Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、[10]記載の式(3)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩である、[25]記載の尿失禁治療剤。
- 25 〔28〕 Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、[2]記載の式(2)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩である、[25]記載の尿失禁治療剤。

図面の簡単な説明

図1は、試験例2の結果を表したグラフである。横軸はアセチルコリン濃度

(モル濃度の逆数の常用対数でプロット)、縦軸は膀胱収縮率(%でプロット)を表す。白丸は薬物を加えていない無処置群を、黒丸は実施例57の化合物100μg/m1を加えた群を表す。各値は平均値±標準誤差を表す。

12

5 発明を実施するための最良の形態

本発明における各種の基を以下に説明する。なお、特に指示のない限り、以下の説明は各々の基が他の基の一部である場合にも該当する。

環Aで表される飽和もしくは不飽和の複素 5 員環としては、式(1)の化合物 に於いてベンゼン環と共有する炭素原子以外の3個の原子が次のものである環が 10 挙げられる。

(a) 2個の窒素原子と1個の炭素原子である5員環

ベンゼン環と縮合した具体例としては1H-インダゾール、1H-ベンズイミダゾール、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾールが挙げられる。

- 15 (b) 1個の窒素原子と2個の炭素原子である5員環
 - ベンゼン環と縮合した具体例としては1H-インドール、2,3-ジヒドロー 1H-インドールが挙げられる。
 - (c) 1個の窒素原子と1個の酸素もしくは硫黄原子と1個の炭素原子である5 員環
- 20 ベンゼン環と縮合した具体例としては1,3ーベンゾチアゾール、1,3ーベンズオキサゾール、2,3ージヒドロー1,3ーベンゾチアゾール、2,3ージヒドロー1,3ーベンズオキサゾールが挙げられる。
 - (d) 1個の酸素もしくは硫黄原子および2個の炭素原子である5員環

ベンゼン環と縮合した具体例としては1-ベンゾフラン、1-ベンゾチオフェ

25 ン、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェンが挙げられる。

環Aで表される飽和もしくは不飽和の複素 5 員環として好ましいものとしては、式(1)の化合物に於いてベンゼン環と縮合した構造式で表すと次のものである 環が挙げられる。

13

$$y^1$$
 y^2

10

15

20

(式中、Y¹、Y²、およびY³は前記と同じ意味を表す。)

アルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラ 5 メチレンなどの直鎖または分枝した炭素原子数8個以下のアルキレン基が挙げられる。好ましくは炭素原子数1~4のアルキレン基が挙げられる。

アルキル基は低級アルキル基を含み、具体的には例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの直鎖または分枝した炭素原子数8個以下のアルキル基が挙げられる。

シクロアルキル基は低級シクロアルキル基を含み、具体的には例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの3~8員環シクロアルキル基が挙げられ、また、アダマンチル、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.3.3]ウンデカンなどの架橋を有する基が挙げられ、また、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロ—1H—インデンなどの縮環シクロアルキル基が挙げられる。

シクロアルケニル基は低級シクロアルケニル基を含み、具体的には例えば1ーシクロペンテニル、2ーシクロペンテニル、3ーシクロペンテニル、1ーシクロヘキセニル、2ーシクロヘキセニル、3ーシクロヘキセニルなどの3~8員環の二重結合を1つ有するシクロアルケニル基が挙げられ挙げられ、また、ビシクロ[2.2.2]オクトー2ーエン、ビシクロ[3.3.3]ウンデクー2ーエンなどの架橋を有するシクロアルケニル基が挙げられる。

芳香族基としてはアリール基、ヘテロアリール基が挙げられる。

アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以 25 下のアリール基が挙げられる。また、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5 ーイルなどの不飽和複素環が縮合しているものも含まれる。

ヘテロアリール基としては、例えば窒素原子を1~2個含む5~6 員単環式の

基、窒素原子を1~2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5~6員単環式の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1~4個を含み、6員環と5または6員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、例えば、2ーピリジル、3ーピリジル、4ーピリジル、2ーチエニル、3ーチエニル、3ーオキサジアゾリル、2ーイミダゾリル、2ーチアゾリル、3ーイソチアゾリル、2ーオキサゾリル、3ーイソオキサゾリル、2ーフリル、3ーフリル、3ーピロリル、2ーキノリル、8ーナノリル、2ーキナゾリニル、8ープリニル等が挙げられる。

ハロゲン原子としては、例えばヨウ素、フッ素、塩素および臭素原子が挙げら 10 れる。

アリールアルキル基としては、前記アリール基によって置換されたアルキル基 が挙げられる。

シクロアルキルアルキル基としては、前記シクロアルキル基によって置換されたアルキル基が挙げられる。

15 飽和複素環アルキル基としては、下記飽和複素環基によって置換されたアルキル基が挙げられる。

飽和複素環基としては、例えば1-ピペリジニル、1-ピロリジニル、等の窒素原子1個を有する $5\sim8$ 員環の基、1-ピペラジニル等の窒素原子2個を有する $6\sim8$ 員環の基、モルホリノ等の窒素原子1個および酸素原子1個を有する6

- 20 ~8 員環の基、テトラヒドロー 2 H ピランー 4 イル、テトラヒドロー 2 H チオピランー 4 イル、1 オキシテトラヒドロー 2 H チオピランー 4 イル、1 1 ジオキシテトラヒドロー 2 H チオピランー 4 イル等の式: O - S S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S + S
- 25 ル、1ーアザビシクロ [3.2.1] オクチルなどの架橋を有する基が挙げられ、また、デカヒドロキノリン、オクタヒドロー1Hーインドールなどの縮環飽和複素環基が挙げられる。また、1Hーイソインドール1,3 (2H) ージオンー2ーイルなどの芳香環と縮環しているものも含まれる。

飽和複素環基および飽和複素環カルボニル基の置換基としては、炭素原子上の

PCT/JP02/05609

置換基として例えば置換もしくは無置換のアルキル基、水酸基、オキソ基、カルボキシル基、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基等が、窒素原子上の置換基として置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、

5 置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、アルキル置換もしくは無置換の飽和複素環基、アリール基、アリールアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルカノイル基、低級アルキル基により置換されていてもよい飽和複素環基、または式: $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは

-S (O) $_{m}R^{11}$ で表される基(R^{9} 、 R^{10} 、 R^{11} およびmは前記と同じ意味を 10 表す)等が挙げられる。

アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原

子数2~6のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数4~7のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペンテンカルボニル、シクロヘキセンカルボニルなどの炭素原子数3~6のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数6~10のアロイル基、例えば2ーピペリジンカルボニル、3ーモルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1~2個を含む5又は6員の飽和複素環を有する飽和複素環カルボニル基、例えば2ーフロイル、3ーフ

20 ロイル、2ーテノイル、3ーテノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、5ーインダブリルカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1~2個を含む5又は6員の複素芳香族環またはさらにベンゼン環と縮環した複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。

アルキレン基、アルキル基、シクロアルキル基、アルカノイル基、シクロアル 25 カンカルボニル基およびシクロアルケンカルボニル基、ならびにアリールアルキル基のアルキル部分の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、芳香族基、アルケニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、飽和複素環ーオキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級ア

ルカノイルオキシ基、アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、低級アルキルアミ ノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニ ルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミ ノ低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキ ルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アル キルスルホンアミド基、トリ低級アルキルシリル基、フタルイミド基、アリール 基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルキル基、 アルキニル基、低級アルキルアミノアルキル基、ジ低級アルキルアミノアルキル 基、飽和複素環基、飽和複素環ーオキシ基、オキソ基、飽和複素環カルボニルア ミノ基、シクロアルカンカルボニルアミノ基、または1つまたは複数、同一また 10 は異なって式: R¹²-R¹³-で表される基によって置換されたアミノ基(式中、 R¹²は低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、芳香族基、シクロアル キル基、飽和複素環基、ベンゾイル基、または低級アルカノイル基を表し(当該 低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、芳香族基、シクロアルキル基、 飽和複素環基、ベンゾイル基、または低級アルカノイル基は水酸基、アミノ基、 15 モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、低級アル コキシ基、ベンジルオキシ基、ベンジル基、メチレンジオキシ基、またはトリフ ルオロメチル基によって一又は複数、同一または異なって置換されていてもよ い)を表し、R¹³は単結合または低級アルキレン基を表す)が挙げられる。

芳香族基、アロイル基、フェニル基、および複素芳香族アシル基、ならびにアリールアルキル基のアリール部分の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、例えばハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、置換していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モノシクロアルキルアミノ基、ジシクロアルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルカフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル

キル基、置換していてもよいシクロアルキル基によって1個または2個、同一または異なって置換されたカルバモイル基が挙げられる。また、ベンジル基または水酸基によって置換していてもよい飽和複素環カルボニル基も挙げられる。

R⁹とR¹⁰が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中

5 に他のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換もしくは無置換の飽和5~8員環の環状アミノ基のヘテロ原子としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子が挙げられ、そのような環状アミノ基の具体例としては、ピロリジン、ピペリジンが挙げられる。置換基としては、置換もしくは無置換のアルキル基、または式: -OR⁸¹で表される基が挙げられる。ここで、R⁸¹としては、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基が挙げられる。

低級とは当該置換基のアルキル部位が低級アルキル基であることを意味し、そ 15 のような低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチル等の炭素原子数 4個以下の基が挙げられる。

アルコキシ基とは、酸素原子の一方の結合手に上記アルキル基が結合した基を意味する。

20 アルコキシカルボニル基とは、カルボニル基の一方の結合手に上記アルコキシ 基が結合した基を意味する。

アルカノイル基とは、カルボニル基の一方の結合手に上記アルキル基が結合した基を意味する。

シクロアルキルアルキル基とは、アルキル基上にシクロアルキル基が1または 25 複数同一または異なって置換した基を意味する。

ハロアルキル基とは、アルキル基上にハロゲン原子が1または複数同一または 異なって置換した基を意味する。

ヒドロキシアルキル基とは、アルキル基上に水酸基が1または複数置換した基 を意味する。

式(1)で表される化合物において、Xが式: -N (R^3) C (=O) -、

- $-C (=O) N (R^3) - N (R^3) S (O)_2 - + \pm \hbar t$
- -S (O)₂N (R³) -で表される基である場合とは、左側にR¹が、右側に環 Aと縮合したベンゼン環が結合していることを表す。他の定義においても、2価 の基がいずれの向きに結合するかで異なった化合物となるときは、別に指示のな い限り、構造式に表される通りの向きに結合していることを意味する。

上記〔13〕~〔16〕の、尿失禁の治療剤の発明におけるRhoキナーゼ阻害作用を有する化合物としては、例えば、国際公開WO98/06433号公報に開示されている化合物、特に(+)ートランスー4ー(1ーアミノエチル)ー10 1ー(4ーピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、国際公開WO99/6401号公報に開示されている化合物、国際公開WO00/57914号公報に開示されている化合物、さらには上記一般式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩などが挙げられる。

式(1)で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせるこ 15 とにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。

(A) 式(1)におけるXが式:-NH-で表される基である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。

$$H_2N$$
 A
 R^2
 R^{1a}
 R^{1b}
 R^{1b}

20 (式中、R¹aおよびR¹bは水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表すか、R¹aおよびR¹bが一緒になって、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは無置換のシクロアルケル基、置換もしくは無置換のシクロアルケ

ニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基を表す。環AおよびR²は前記と同じ意味を表す。)

式(2)で表される化合物を、例えば還元剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式: R^{1} C(=O) R^{1} で表される化合物と還元的アミノ化反応させることにより、式(1)においてX が式:-NH-で表される基である化合物を製造することができる。

還元剤としては、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの複合水素化合物やジボランなどの還元剤を用いることができる。またナトリウム、ナトリウムアマルガム、あるいは亜鉛一酸による還元や、鉛、白金を陰極とした電気還元も用いることができる。溶媒としては、例えば、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2ージクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

15 (B) 式(1)におけるXが式:-CONH-で表される基である化合物は、 例えば次のようにして合成することができる。

(式中、環A、R¹、およびR²は前記と同じ意味を表す。)

式(2)で表される化合物を、例えば縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温ま 20 たは加熱下にて、式:R¹COOHで表される化合物と反応させることにより、 あるいは、塩基の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、対応する酸ハロゲン化物または酸無水物などと反応させることにより、式(1)におけるXが

20

式:-CONH-で表される基である、式(3)の化合物を製造することができる。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイ ソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミ ノプロピル) -カルボジイミド(WSC)、ベンゾトリアゾール-1-イルート リス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、 ジフェニルホスホニルジアミド(DPPA)、N, N-カルボニルジイミダゾー ル (Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 1, 351(1962)) などの縮合剤が用いら れ、必要に応じて、例えば、Nーヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1ー 10 ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、3ーヒドロキシー4ーオキソー3. 4-ジヒドロー1, 2, 3-ベンゾトリアジン(HOOBt)などの添加剤を加 えることができる。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエー テル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハ 15 ロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの アミド系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げら れる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリ ウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、およびトリエチルア ミン、ピリジンなどの有機塩基が挙げられる。酸ハロゲン化物としては酸クロリ 20ドまたは酸ブロミドが挙げられる。

(C) 式(1)中におけるXが式: $-CH_2NH-$ で表される基である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。

WO 02/100833

PCT/JP02/05609

$$R^{1}$$
 A
 R^{2}
 R^{1}
 R^{1}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{2}
 R^{2}

(式中、環A、R¹、およびR²は前記と同じ意味を表す。)

21

(D) 式(1)におけるXが式:-O-で表される基(酸素原子)である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。

10

HO A
$$\mathbb{R}^2$$
 (4)
$$\mathbb{R}^1 \text{OH}$$

$$\mathbb{R}^1$$

(式中、環A、R¹およびR²は前記と同じ意味を表す。)

式(4)で表される化合物を、例えばアゾジカルボン酸ジエチルおよびトリフェニルホスフィンの存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式:

15 R^1 OHで表される化合物と反応させることにより、式(1)におけるXが式:-O-で表される基である化合物を製造することができる。

(E) 式(1)におけるXが式:-NHCO-で表される基である化合物は、 例えば次のようにして合成することができる。

HO
$$A - R^2$$
 (5)
$$R^1 NH$$

$$R^1 - NH$$

$$A - R^2$$

5 (式中、環A、R¹、およびR²は前記と同じ意味を表す。)

式(5)の化合物を、例えば縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式 R^1NH で表される化合物と反応させることにより、式(1)におけるXが式: -NHCO-で表される基である化合物を製造することができる。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロピル)ーカルボジイミド(WSC)、ベンゾトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホニルジアミド(DPPA)、N, Nーカルボニルジイミダゾール(Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 1, 351(1962))などの縮合剤が用いられ、必要に応じて、たとえば、Nーヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、3ーヒドロキシー4ーオキソー3,4ージヒドロー1,2,3ーベンゾトリアジン(HOOBt)などの添加剤を用いることができる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素 20 系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素 系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ピ

リジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

(F) 式(1)におけるXが式:-N(R3)ーで表される基である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。

Br
$$A$$
 R^2 (6)
$$R^1R^3NH$$

$$R^1R^3N$$

WO 02/100833

5

10

(式中、環A、R¹、R²、およびR³は前記と同じ意味を表す。)

式(6)で表される化合物を、例えばパラジウム触媒の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式: R^1R^3NH で表される化合物と反応させることにより、式(1)におけるXが式:-N(R^3)ーで表される基である化合物を製造することができる。

パラジウム触媒としては、例えば、ビス (トリー〇一トリルホスフィン) ーパラジウム (II) ジクロライド、酢酸パラジウムなどの触媒を用いることができる。溶媒としては、例えば、トルエン、1,4ージオキサンやジメチルアセトアミド等が挙げられる。

15 (G) 上記製法の原料化合物となる式(2)で表される化合物は、それ自身公知であるか、あるいは公知の方法、もしくは公知の方法を組み合わせることにより製造することができる(文献としては、例えば、COMPREHENSIVE HETEROCYCLIC CHEMISTRY The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds Volume 5, A.R. Katritzky, C.W. Rees 共著、PERGAMON PRESS; 20 Heterocycles, 1995, 41(3), 487-496; J. Chem. Research, Synop, 1990, (11), 350-351; J. Chem. Research, Miniprint, 1990, (11), 2601-2615; Synth. Commun., 1996, 26(13), 2443-2447; Synth. Commun., 1999, 29(14), 2435-2445などが挙げられる)。

前記製法の原料化合物となる式(4)で表される化合物は、それ自身公知であ

15

20

25

るか、あるいは公知の方法、もしくは公知の方法を組み合わせることにより製造することができる(文献としては、例えば、 Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 2618-2620; J. Chem. Soc., 1955, 2412-2418; J. Chem. Soc., 1960, 2735-2738などが挙げられる)。

5 前記製法の原料化合物となる式(5)で表される化合物は、それ自身公知であるか、あるいは公知の方法、もしくは公知の方法を組み合わせることにより製造することができる(文献としては、例えば、 J. Med. Chem., 2000, 43, 41-58; Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 2618-2620などが挙げられる)。

前記製法の原料化合物となる式(6)で表される化合物は、それ自身公知であ 10 るか、あるいは公知の方法、もしくは公知の方法を組み合わせることにより製造 することができる(文献としては、例えば、Tetrahedron, 1994, 50(11), 3529-3536; 国際公開公報WO 2000-063207号などが挙げられる)。

以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボン酸基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基、カルボキシル基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法)。

例えば、水酸基の保護基としては、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル 基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtertーブチルオキシカルボニル基 などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、例えば、塩基、硫酸、酢酸な どの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランな どの溶媒中で反応させることにより除去することができ、アミノ基の保護基は、 例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、 塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒中で反応させることに より除去することができる。

カルボキシル基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtertーブチルエ ステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去 は、tertーブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応さ せることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含 水テトラヒドロフラン、含水1,2-ジメトキシエタンなどの溶媒中で酸で処理 し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、 酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、 含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。 式(1)で表される化合物は、光学的非対称中心を有するものも含まれ、した がって、これらはラセミ体としてまたは、光学活性の出発材料が用いられた場合 10 には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理 的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することがで きる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステ レオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶など の公知の方法によって分割することができる。 15

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式(1)の化合物 を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシル基を有する化合物であればその カルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボ ニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙 げられる。また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアル 20 カノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボ ニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキ シメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が 挙げられる。また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシ ル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化 25 合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらの プロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、 そのアルキル基は置換(例えば炭素原子数1~6のアルコキシ基等により)され ていてもよい。好ましい例としては、例えばカルボキシル基がアルコキシカルボ

ニル基となった化合物を例にとれば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの低級(例えば炭素数1~6)アルコキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2ーメトキシエトキシカルボニル、2ーメトキシエトキシカルボニル、2ーメトキシエトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級(例えば炭素数1~6)アルコキシカルボニルが挙げられる。

式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグは、必要に応じて医薬として許容される塩とすることができる。そのような塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸との塩;ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン10酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機カルボン酸との塩;メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、pートルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との塩;および、

たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグ 15 ネシウム塩などのアルカリ土類金属塩;アンモニウム塩;トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N, ージベンジルエチレンジアミンとの塩等が挙げられる。

また、式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよ 20 い。

本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に 投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、 錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、 あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経 口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当な 投与剤型は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤 に本発明化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる 場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもで きる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形

25

態によって異なるが、通常は成人に対し1日あたり $0.1\sim2000$ mg好ましくは $1\sim200$ mgを1回または数回(例えば $2\sim4$ 回)に分けて投与することができる。

本発明の化合物を以下に例示する。なお、下記一般式においてMeはメチル基を、Etはエチル基を、Prはnープロピル基を、Buはnーブチル基を、Ms はメタンスルホニル基をそれぞれ表す。

[1] 下記式で表される化合物

式中のRは、下記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

表 1

	R		
1	HN 3r		
2	Me-N 32		
3	Er N 32		
4	Pr-N 32		
5	Me N 34		
6	HO~N		
7	JN 32		
8	Me N		
9	Bn N 32		
10	HN		
11	Me N		
1 2	Et. N 3r		
13	Pr. N 3r		

	R		
14	Me N		
15	HO N 3r		
16			
1 7	Me N		
18	Bn_N ~		
1 9	HN 32		
2 0	Me-N 34		
2 1	Et-N Z		
22	Pr-N ,		
23	Me Ne 32		
24	HO_N 34		
25			
26	Me N 3		

	R
2 7	Bn-N 32
28	HN 322
2 9	Me N - 3v
30	Et
3 1	Pr N 322
3 2	Me N
33	HQ
3 4	N 32
3 5	Me N - in
3 6	Bn
3 7	H ₂ N
38	Me ₂ N
3 9	EtHN

表 2

	R		R		R
4 0	Et ₂ N	5 3	BuHN	6 6	BnHN 3
41	PrHN	5 4	Num St	6 7	H ₂ N _w ,
42	Me N H	5 5	Me H	6 8	Me ₂ N _{In.}
4 3	BuHN	5 6	BnHNW	6 9	EtHN _M ,
4 4	ON CONTRACTOR	5 7	H ₂ N 3r	7 0	Et ₂ N _{//n}
4 5	Me N	5 8	Me ₂ N 3	7 1	PrHN _{II} .
46	BnHN	5 9	EtHN 3	7 2	Me H
47	H ₂ N ^W	6 0	Et ₂ N	7 3	BuHN _m
4 8	Me ₂ N ^{III} .	6 1	PrHN	7 4	H Nn. 3h
49	EtHN ^W 2	6 2	Me N 3	7.5	Mey H, W,
5 0	Et ₂ N ^m	6 3	BuHN 3	7 6	BnHN _m ,
51	PrHN ^{III}	6 4	C N 3	7 7	Me N 3
5 2	Me Ne Ne Ne	6 5	Me N 3	7 8	Me Sty

表 3

	R
7 9	Me OSON
80	Me S N Sh
8 1	Me S N H
8 2	O O O O O O O O O O O O O O O O O O O
8 3	Me N 3
8 4	Me SN,

[2] 下記式で表される化合物

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[3] 下記式で表される化合物

WO 02/100833

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[4] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[5] 下記式で表される化合物

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[6] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[7] 下記式で表される化合物

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[8] 下記式で表される化合物

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[9] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[10] 下記式で表される化合物

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [11] 下記式で表される化合物

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[12] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[13] 下記式で表される化合物

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[14] 下記式で表される化合物

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[15] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [16] 下記式で表される化合物

5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。[17] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

10 [18] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[19] 下記式で表される化合物

36

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[20] 下記式で表される化合物

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[21] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 10

[22] 下記式で表される化合物

37

WO 02/100833

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[23] 下記式で表される化合物

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[24] 下記式で表される化合物

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[25] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[26] 下記式で表される化合物

$$F_3C$$
 N
 N
 H

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [27] 下記式で表される化合物

_N H

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。[28] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [29] 下記式で表される化合物

5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。[30] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 10 [31] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [32] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表 1、表 2 または表 3 に挙げたいずれかの基を表す。

[33] 下記式で表される化合物

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [34] 下記式で表される化合物

$$H_2N$$
 N
 N
 H

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[35] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [36] 下記式で表される化合物

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [37] 下記式で表される化合物

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。[38] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

42

[39] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

5 [40] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[41] 下記式で表される化合物

10

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[42] 下記式で表される化合物

PCT/JP02/05609

$$Me_2N$$
 N
 N
 N

WO 02/100833

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [43] 下記式で表される化合物

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[44] 下記式で表される化合物

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[45] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[46] 下記式で表される化合物

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[47] 下記式で表される化合物

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[48] 下記式で表される化合物

45

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[49] 下記式で表される化合物

5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[50] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

10 [51] 下記式で表される化合物

$$R$$
 N
 CF_3

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[52] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [53] 下記式で表される化合物

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [54] 下記式で表される化合物

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。[55] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [56] 下記式で表される化合物

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[57] 下記式で表される化合物

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[58] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [59] 下記式で表される化合物

5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。[60] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [61] 下記式で表される化合物

10

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [62] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [63] 下記式で表される化合物

5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[64] 下記式で表される化合物

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。[65] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

50

[66] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

5 [67] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[68] 下記式で表される化合物

10

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[69] 下記式で表される化合物

PCT/JP02/05609

WO 02/100833

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [70] 下記式で表される化合物

51

5

10

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[0001]

[71] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[72] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [73] 下記式で表される化合物

5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。[74] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

10 [75] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。 [76] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[77] 下記式で表される化合物

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[78] 下記式で表される化合物

10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

15 参考例1

5

1 Hーインダゾールー5-カルボン酸の合成

54

 $1 \, \mathrm{H}$ ーインダゾールー5ーカルボニトリル(3.00g、20.1 mmo1)の酢酸(20m1)溶液中に、室温にて水(20m1)と濃硫酸(20m1)を加え、100℃で3時間加熱した。次に、反応液を氷中に注ぎ、析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより $1 \, \mathrm{H}$ ーインダゾールー5ーカルボン酸(2.88g,88%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 7. 58 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 90 (1H, dd, J=8. 6, 1. 4Hz), 8. 23 (1 H, s), 8. 44 (1H, d, J=0. 7Hz), 12. 75 (1H, brs), 13. 59 (1H, br s).

10 参考例 2

5

20

1 Hーインダゾールー5ーイルメタノールの合成

- 15 mg、59.1mmol)の水(2ml)溶液を加え、室温にて5時間攪拌した。 反応液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製することにより、メチル 1Hーイン
- 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 3.86 (3H, s), 7.61 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.25 (1H, s), 8.48 (1H, br s), 13.41 (1H, br s).

ダゾール-5-カルボキシレート(645mg,30%)を得た。

25 (b) 1H-インダゾールー5-イルメタノールの合成
 メチル 1H-インダゾールー5ーカルボキシレート(825mg、4.68 mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を、0℃にて水素化リチウム アルミニウム(580mg、14.1mmol)のテトラヒドロフラン(16 ml)溶液に加え、0℃にて1時間攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン(1

- 0ml)と水(10ml)の混合物を加えた後に、濾過した。濾液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムで希釈し、1N-水酸化ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、1H-インダゾール-5-イルメタノール(260mg,38%)を得た。
- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 4. 55 (1H, d, J=5. 5 Hz), 5. 14 (1H, t, J=5. 5Hz), 7. 30 (1H, dd, J=1. 1, 8. 4Hz), 7. 47 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 46 (1H, s), 8. 01 (1H, s), 12. 97 (1H, br s). 参考例3
- 5-(ブロモメチル)-1H-インダゾール・臭酸塩の合成

 1H-インダゾール-5-イルメタノール(100mg、0.675 mmol)を、室温にて48%臭化水素水溶液(2.0ml)に加え、室温にて15時間攪拌した後に、50℃にて5時間攪拌した。次に、反応液を濾過して得られた固体を、減圧下にて乾燥することにより5-(ブロモメチル)-1H-インダゾール・臭酸塩(156mg,79%)を得た。
 - ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 4.86 (2H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.6, 1.7Hz), 7.51 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.84 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=1.7Hz). 参考例4
- 20 1 Hーインダゾールー5ーオールの合成
 - (a) 5-メトキシ-1H-インダゾールの合成

4-メトキシー2-メチルアニリン(6.69g、48.8mmol)の酢酸(350ml)溶液中に亜硝酸ナトリウム(3.38g、49.0mmol)の水(8.1ml)溶液を、氷水浴中で25℃以下に保ちながら加え、室温にて終25 夜攪拌した。次に、反応液を水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1で溶出)で精製することにより、5-メトキシー1H-インダゾール(1.30g,18%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 3. 76 (3H, s), 6. 98 (1H, dd, J=8. 8, 1. 8Hz), 7. 15 (1H, d, J=1. 8 Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 93 (1H, s), 12. 89 (1H, br s).

5 (b) 1H-インダゾール-5-オールの合成

5-メトキシー1 H-インダゾール(1.24g、8.40 mm o 1)の塩化メチレン(84 m 1)溶液中に、0 \circ にて三臭化ホウ素塩化メチレン溶液(18.5 m 1、18.5 mm o 1)を加え、室温にて10 時間攪拌した。次に、氷水浴中で反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウ

10 ム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=96/4で溶出)で精製することにより、1H-インダゾール-5-オール(877mg,71%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 6.88 (1H, dd, J=8.8,

15 2. 2 Hz), 6. 96 (1 H, d, J = 2. 2 Hz), 7. 34 (1 H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 84 (1 H, s).

参考例5

5 ー ブロモー 1 ー テトラヒドロー 2 H ー ピランー 2 ー イルー 1 H ー インダゾール の合成

- 20 5ーブロモー1Hーインダゾール(790mg、4.01mmol)の塩化メチレン(15ml)溶液中に、室温にて3,4ージヒドロー2Hーピラン(0.84ml、9.21mmol)とpートルエンスルホン酸ピリジニウム(202mg、0.804mmol)を加え、6時間還流した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で25 洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=93/7で溶出)で精製することにより、5ーブロモー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾール(1.06g,94%)を得た。
 - $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1.64-1.85 (3H, m),

2. 06-2. 17 (2H, m), 2. 48-2. 59 (1H, m), 3. 70-3. 78 (1H, m), 3. 99-4. 03 (1H, m), 5. 66 (1H, dd, J=8. 9, 2. 9Hz), 7. 46 (1H, dd, J=9. 0, 1. 7Hz), 7. 48-7. 52 (1H, m), 7. 87 (1H, d

5 d, J=1. 7, 0. 9Hz), 7. 96 (1H, d, J=0.6Hz), 7. 84 (1H, s).

実施例1

N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -1 H-インダゾール-5-アミン・ 二塩酸塩・一水和物の合成

10 (a) N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

1-ベンジル-4-ピペリドン(7.11g、37.6 mm o 1)の1,2-ジクロロエタン(125 m l)溶液中に、室温にて<math>5-アミノインダゾール(5.00g、37.6 mm o l)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(11.

- 15 5g、52.6mmol)、酢酸(2.15ml、37.6mmol)を加え、 室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシ ウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト グラフィー(酢酸エチル/メタノール=100/1で溶出)で精製することによ
- 20 り、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン(8.56g,74%)を得た。

融点:174~176℃

- (b) N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩・一水和物の合成
- 25 N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン (3.06g、10.0mmol)のテトラヒドロフラン(31ml)溶液中に、 室温にて1N-塩酸/エーテル溶液(25ml)を加え、室温にて30分間攪拌した。析出した固体を濾取し、メタノールから再結晶することにより、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

·一水和物(2.86g,72%)を得た。

融点:257~259℃(分解)

実施例1の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例2~実施例14の化 合物を合成した。

58

5 実施例2

N-[1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル)]-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

融点:285~287℃(分解)

実施例3

融点:140~141℃

実施例4

N- (1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-5-アミン

- 15 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 32 (2H, m), 1. 98 (2H, m), 3. 12 (2H, m), 3. 52 (2H, m), 4. 32 (1H, m), 5. 22 (1H, d, J=8. 3Hz), 6. 72 (1H, m), 6. 82 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 26 (1H, J=8. 8Hz), 7. 35-7. 45 (5H, m), 7. 73 (1H, d, br s), 12.
- 20 58 (1H, br s).

実施例5

 $N - \{ [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフチル] メチル \} - 1 H - インダゾー ルー5 - アミン$

融点:143~144℃

25 実施例 6

N-[(2-メトキシ-1-ナフチル)メチル]-1H-インダゾール-5-アミン

融点:183~185℃

実施例7

1-[(1H-インダゾール-5-イルアミノ) メチル] -2-ナフトール 融点: 142~144℃

59

実施例8

N- (1 H-A V F-N-3-A N J F N) - 1 H-A V J J N-5-F S V5 $^{1}\text{H}-\text{NMR}$ (DMSO-d₆) δ ; 4. 13 (2H, s), 4. 56 (2H, s), 6. 80-6. 86 (2H, m), 6. 97-7. 02 (1H, m),

7. 08 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 12 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 28 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 49 (1H, d, J=7. 7Hz), 7. 84 (1H, br s), 10. 72 (1H, s), 12.

10 53 (1H, br s).

,

実施例9

N-(4-キノリニルメチル)-1H-インダゾール-5-アミン

融点:244~246℃(分解)

実施例10

15 N- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル) -1H-インダゾール-5-アミン

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 53-1. 56 (1H, m), 2. 12 (1H, m), 2. 62-2. 70 (1H, m), 2. 85-2. 89 (2 H, m), 3. 08-3. 15 (1H, m), 3. 64 (1H, m), 5. 29

20 (1H, m), 6.75 (1H, br s), 6.86 (1H, dd, J=9.0, 2.2Hz), 7.06-7.10 (4H, m), 7.27 (1H, d, J=8.6Hz), 7.74 (1H, br s), 12.58 (1H, br s). 実施例11

N-シクロヘキシル-1H-インダゾール-5-アミン・一塩酸塩

25 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 19 (3H, m), 1. 42 (2H, m), 1. 60 (1H, m), 1. 72 (2H, m), 1. 90 (2H, m), 3. 36 (1H, br), 3. 62 (1H, br s), 7. 47 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 68 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 92 (1H, s), 8. 20 (1H, s), 11. 07 (1H, br s), 13. 39

(1H, brs).

実施例12

N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-アミン・トリフルオロ酢酸塩

5 融点:242~245℃(分解)

実施例13

N-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-アミン

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 41-1. 54 (2H, m), 2.

- 10 18-2.23 (2H, m), 2.64-2.75 (4H, m), 3.23-3.27 (1H, m), 5.22 (1H, d, J=8.4Hz), 6.66 (1H, s), 6.80 (1H, dd, J=8.8Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.25 (1H, d, J=8.8Hz), 7.73 (1H, s), 12.57 (1H, brs).
- 15 実施例14

エチル 3-(1H-1) (1H-1) (1H

融点:158~159℃

実施例15

- 20 N- (4-ピペリジニル) 1 H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩・一水 和物の合成
- (a) N-(4ーピペリジニル) -1H-インダゾール-5ーアミンの合成 実施例1(a)で得たN-(1ーベンジルー4ーピペリジニル)-1H-インダゾール-5ーアミン(5.38g、17.6mmol)とエタノール(200 ml)の混合物に、ぎ酸アンモニウム(5.38g)、10%Pd-C(1.08g)を加え、4時間還流した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムとメタノールの混合液に溶解させた後にヘキサンを加えた。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、N-(4ーピペ

リジニル) -1H-インダゾール-5-アミン(2.29g,60%)を得た。

融点:212-214℃

- 5 2.00mmol)のクロロホルム(4ml)とメタノール(4ml)の混合溶液中に、室温にて1N-塩酸/エーテル溶液(5ml)を加え、室温にて30分間攪拌した。析出した固体を濾取し、クロロホルムとメタノールの混合液から再結晶することにより、N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩・一水和物(2.86g,72%)を得た。
- 10 融点:263~265℃(分解)

実施例16

N- (1-アセチル-4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-5-アミンの 合成

実施例15(a)で得たN-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5

15 ーアミン(0.301g, 1.39mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液中に、室温にてトリエチルアミン(0.39ml、2.80mmol)を加えた後に、0℃にて塩化アセチル(0.12g、1.53mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。次に、反応液を1Nー水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食

20 塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をアセトンに懸濁させて攪拌した後に、固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、N-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン(0.216g,60%)を得た。

融点:193~195℃(分解)

25 実施例16の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例17〜実施例18 の化合物を合成した。

実施例17

5

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0. 99 (3H, t, J=7. 5Hz), 1. 13-1. 31 (2H, m), 1. 89-2. 02 (2H, m), 2. 32 (2H, q, J=7. 5Hz), 2. 86-2. 76 (1H, m), 3. 11 -3. 20 (1H, m), 3. 40-3. 51 (1H, m), 3. 78-3. 8 6 (1H, m), 4. 21-4. 29 (1H, m), 5. 21 (1H, d, J=7. 1Hz), 6. 72 (1H, br s), 6. 82 (1H, dd, J=2. 1, 8. 8Hz), 7. 26 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 75 (1H, s), 12. 59 (1H, br s).

実施例18

- - $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 09-1. 40 (7H, m), 1. 56-1. 75 (5H, m), 1. 89-2. 04 (2H, m), 2. 55-2. 63 (1H, m), 2. 73-2. 83 (1H, m), 3. 13-3. 22
- 15 (1H, m), 3. 41-3. 52 (1H, m), 3. 87-3. 94 (1H, m), 4. 22-4. 29 (1H, m), 5. 21 (1H, d, J=8. 4 Hz), 6. 72 (1H, d, J=2. 0Hz), 6. 81 (1H, dd, J=2. 0, 8. 9Hz), 7. 27 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 75 (1H, s), 12. 59 (1H, br s).
- 20 実施例19

N-[1-(シクロヘキシルメチル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例18で得たN-[1-(シクロヘキシルカルボニル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミン(0.301g,0.92mmol)の25 テトラヒドロフラン(2ml)溶液を、0℃にて水素化リチウムアルミニウム(0.071g、1.88mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に加え、0℃にて1時間攪拌した。反応液を氷水浴で冷却し、水(0.07ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(0.14ml)、水(0.21ml)の順で加えて攪拌した後に、セライト濾過した。次に、濾液を1N-水酸化ナトリウム水

溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルに 懸濁させて攪拌した後に、固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、N ー[1-(シクロヘキシルメチル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール ー5-アミン(0.121g,73%)を得た。

融点:179~180℃

実施例20

5

N-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミンの合成

- 実施例15(a)で得たN-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5 ーアミン(0.300g, 1.39mmol)のテトラヒドロフラン(5ml) 溶液中に、室温にてトリエチルアミン(0.39ml、2.80mmol)を加 えた後に、0℃にて塩化メタンスルホニル(0.175g、1.53mmol) のテトラヒドロフラン(2ml)溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。次に、
- 15 反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1で溶出)で精製することにより、N-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミン(0.088g,
- 20 22%)を得た。

融点:219~220℃(分解)

実施例20の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例21~実施例22 の化合物を合成した。

実施例21

融点:182~183℃

実施例22

N-[1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール

-5-アミン

融点:132~136℃

実施例23

 N^3 ーベンジルー N^1 ー(1Hーインダゾールー5ーイル) $-N^3$ ーメチルー β ーアラニンアミドの合成

(a) 3-クロローN-(1H-インダゾールー<math>5-イル) プロパンアミドの合成

5-アミノインダゾール(2.0g, 15.0mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液中に、室温にてトリエチルアミン(1.6ml、30.0

- 10 mmol)を加えた後に、0℃にて塩化3ークロロプロピオニル(1.43ml、15.0mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。次に、反応液を減圧留去して得られた残渣を、エタノールに懸濁させて攪拌した後に、固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、3ークロローNー(1Hーインダゾールー5ーイル)プロパンアミド(1.49g,44%)を得た。
- 15 融点:158~160℃
 - (b) N^3 -ベンジル- N^1 (1H-インダゾール-5-イル) N^3 -メチル- β -アラニンアミドの合成

3-クロロ-N-(1 H-インダゾール-5-イル)プロパンアミド(1.10 g, 4.92 mm o 1)を室温にてN-ベンジルメチルアミン(6.3 m 1、

- 20 49.2 mm o 1) に加え、80 $^{\circ}$ にて1時間攪拌した。次に、反応液を0 $^{\circ}$ に 冷却し、ヘキサンを加えて懸濁させた。析出した固体を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1で溶出)で精製することにより、 N^3 ベンジル N^1 N^3 $N^$
- 25 融点:140~141℃

実施例 2 4

 N^3 ーベンジルー N^1 ー (1Hーインダゾールー5ーイル)ー β ーアラニンアミドの合成

3-クロロ-N-(1H-インダゾール-5-イル) プロパンアミド(1.7

得た。

0 g, 7. 60 mmo 1) のN, N-ジメチルホルムアミド(2 m1) 溶液中に、 N-ベンジルアミン(4.0 m1、36.5 mmo 1) を加え、80 %にて1時間攪拌した。次に、反応液を0 %に冷却し、ヘキサンを加えて懸濁させた。析出した固体を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1で溶出)で精製することにより、 $N^3-ベンジル-N^1-(1H-1)$ (1H-1) の0 g, 45%)を

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 3. 95 (3H, s), 6. 56 (1H, d, J=16Hz), 7. 39 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 57 (1

10 H, d, J=16Hz), 8. 00 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8. 23 (1H, d, J=2.0Hz), 12. 42 (1H, br s).

実施例24の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例25~実施例26 の化合物を合成した。

実施例25

15 N^{1} – (1H-1) – N^{3} –

融点:152~153℃

実施例26

20 ミド

融点:178~179℃

実施例27

N-(1H-インダゾール-5-イル) -4-メチルペンタンアミドの合成 5-アミノインダゾール (1.00g, 7.51mmol)のN, N-ジメチ 25 ルホルムアミド (15ml)溶液中に、4-メチル吉草酸 (960mg、8.2 6mmol)、1-エチルー3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ ミド・一塩酸塩 (1.72g、9.01mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾ ール (1.12g、8.26mmol)およびトリエチルアミン (1.7ml、 12.0mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を0℃に冷却 し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後に、クロロホルムで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をジエチルエーテルとメタノールの混合液に溶解させた後に、ヘキサンを加えた。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、N-(1H-インダゾール-5-イル)-4-メチルペンタンアミド(1.24g,71%)を得た。

融点:215~216℃(分解)

実施例27の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例28~実施例30 の化合物を合成した。

10 実施例28

N-(1H-インダゾール-5-イル)-3-メトキシプロパンアミド

融点:173~174℃

実施例29

4, 4, 4ートリフルオローNー(1Hーインダゾールー5ーイル)ブタンアミ

15 ド

融点:243~244℃(分解)

実施例30

3- (ベンジルオキシ) -N- (1H-インダゾール-5-イル) プロパンアミド

20 融点:167~169℃

実施例31

 N^1 ーベンジルー N^3 ー (1 Hーインダゾールー 5 ーイル) $-N^1$ ーメチルー 1, 3 ープロパンジアミンの合成

N³ーベンジルーN¹ー (1 Hーインダゾールー5ーイル) ーN³ーメチルーβ
25 ーアラニンアミド (200 m g、0.973 m m o 1) のテトラヒドロフラン
(30 m 1) 溶液に、0℃にて水素化リチウムアルミニウム (107 m g、2.60 m m o 1) を加え、1時間半還流した。次に、反応液を0℃に冷却し、テトラヒドロフラン (10 m 1) と水 (10 m 1) の混合物を加えた後に、濾過した。濾液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムで希釈し、1 Nー水酸化ナトリウム

水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機層を炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1で溶出)で精製することにより、 N^1 ーベンジルー N^3 - (1Hーインダゾール-5ーイル) $-N^1$ -メチル-1, 3ープロパンジアミン (138 mg, 72%) を得た。

融点:112~114℃

実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例32の化合物を合成した。

実施例32

10 N^{1} -ベンジル $-N^{3}$ - (1H-インダゾール-5-イル) -1, 3-プロパンジアミン

 $^{1}H-NMR$ (DMSO- d_{6}) δ ; 1. 88 (2H, dq, J=6. 5, 6. 5Hz), 2. 82 (2H, t, J=6. 5Hz), 3. 24 (2H, t, J=6. 5Hz), 3. 82 (2H, s), 6. 77-6. 85 (2H, m), 7.

15 23-7.35 (7H, m), 7.88 (1H, br s).

実施例33

実施例34

- 20 N-塩酸(4m1)、10%Pd-C(70mg)を加え、常温常圧にて接触還元を行なった。反応終了後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を、クロロホルムとメタノールの混合液に溶解させた後、ヘキサンを加えた。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、3-ヒドロキシ-N-(1H -インダゾール-5-イル)プロパンアミド(201mg, 58%)を得た。
- 25 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2. 47 (2H, t, J=6. 4Hz), 3. 71 (2H, t, J=6. 4Hz), 7. 42 (1H, dd, J=1. 7, 8. 8Hz), 7. 46 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 00 (1H, s), 8. 14 (1H, s), 9. 94 (1H, br s).

68

融点:218~220℃(分解)

実施例35

5

 N^2 ーベンジルー N^1 ー (1 Hーインダゾールー 5 ーイル) $-N^2$ ーメチルグリシ 10 ンアミドの合成

(a) 2-クロローN- (1H-インダゾールー5-イル) アセトアミドの合成

5-アミノインダゾール(5.0g, 37.5mmo1)のテトラヒドロフラン(100m1)溶液中に、室温にて塩化クロロアセチル(3.14m1、39.

- 4 mmo I)を加えた後に、0℃にてトリエチルアミン(5.76 m1、41.3 mmo I)のテトラヒドロフラン(30 m1)溶液を加え、0℃にて30分間攪拌した。次に、反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液、続いて水を加えた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣を、エタノールに懸濁させて攪拌した後に濾過した。濾取した固体のテトラヒドロフラン(25 m1)とメタノール(25 m1)との混合溶液中に、0℃にて2Nー水酸化リチウム水溶液(9.3 m1)を加え、室温にて30分間攪拌した。次に、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留
- 25 アミド(1.90g、46%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 4. 25 (2H, s), 7. 41 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 48 (1H, d, J=9.0Hz), 8. 03 (1H, s), 8. 11 (1H, s), 10. 29 (1H, s), 13. 01 (1H, br s).

去することにより、2ークロローN-(1H-インダゾールー5ーイル)アセト

(b) N^2 -ベンジル- N^1 - (1H-インダゾール-5-イル) - N^2 -メチルグリシンアミドの合成

 $2-\rho$ ロローNー(1 Hーインダゾールー 5 ーイル)アセトアミド(3 0 0 mg, 1. 4 3 mm o 1)を室温にてNーベンジルメチルアミン(1 m 1)に加 5 え、8 0 \mathbb{C} にて 3 0 \mathcal{O} 間攪拌した。次に、反応液に酢酸エチルを加えて懸濁させた。析出した固体を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=5 0 / 1 で落出)で精製することにより、 N^2 ーベンジルー N^1 ー(1 Hーインダゾールー5 ーイル) ー N^2 ーメチルグリシンアミド(1 6 3 mg, 3 9 %)を得た。

10 融点:159~160℃

実施例35の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例36~実施例37 の化合物を合成した。

実施例36

 N^2 -ベンジル- N^1 - (1H-インダゾール-5-イル) グリシンアミド

15 融点:256~258℃(分解)

実施例37

融点:189~190℃

20 実施例38

4- [ベンジル (メチル) アミノ] -N- (1H-インダゾール-5-イル) ブタンアミドの合成

- (a) 4-クロロ-N- (1 H-インダゾール- 5 -イル) ブタンアミドの合成
- 5-アミノインダゾール(1.00g, 7.51mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)懸濁液中に、室温にてトリエチルアミン(2.1ml、15mmol)を加えた後に、0℃にて塩化 4-クロロブチリル(1.16g、8.26mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を加え、0℃にて1時間攪拌した。次に、反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後に、酢酸エチ

ルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。 溶媒を減圧留去して得られた残渣を、エタノールに懸濁させて攪拌した後に濾過 した。濾取した固体を減圧下にて乾燥させることにより、4ークロローNー(1 Hーインダゾールー5ーイル)ブタンアミド(572mg、32%)を得た。

- 5 融点:160~161℃
 - (b) 4-[ベンジル(メチル)アミノ]-N-(1H-インダゾール-5- イル)ブタンアミドの合成

15 融点:115~117℃

実施例39

N-メチル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

- (a) 2, 2 トリフルオロ-N (1H インダゾール-5 イル) アセトアミドの合成
- 5-アミノインダゾール(5.00g、37.6mmol)のピリジン(188ml)溶液中に、0℃にて無水トリフルオロ酢酸(13.3ml、94.2mmol)を滴下し、0℃にて1.5時間続いて室温にて2.5時間攪拌した。次に、反応液を濃縮して得られた残渣を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、2,2,2-トリフルオローN-(1H-インダ
- 25 燥した。浴燥を極圧留去して、2,2,2ートリフルオローNー(IH-インタ ゾールー5ーイル)アセトアミド(8.37g,97%)を得た。

融点:249~250℃(分解)

(b) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル) -N-メチルアセトアミドの合成

2, 2, 2ートリフルオローNー (1 Hーインダゾールー5ーイル) アセトアミド (688mg、3.00mmol)のN, Nージメチルホルムアミド (4ml)溶液中に、室温にて炭酸カリウム (415mg、3.00mmol)とヨウ化メチル (0.20ml、3.21mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=99/1で溶出)で精製することにより、2, 2, 2ートリフルオローNー (1 Hーインダゾールー5ーイル)ーNーメチルアセトアミド (466mg, 64%)を得た。

- 10 融点:172~174℃
 - (c) N-メチル-1H-インダゾール-5-アミンの合成
 - 2, 2, 2ートリフルオローNー(1 Hーインダゾールー5ーイル)-Nーメチルアセトアミド(3.80g、15.6 mm o l)のメタノール(95 m l)と水(16 m l)の混合溶液中に、室温にて炭酸カリウム(8.64 g、62.
- 15 5 mm o 1) を加え、1.5時間還流した。次に、反応液を濃縮して得られた残渣を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、Nーメチルー1Hーインダゾールー5-アミン(2.30g,100%)を得た。

融点:144~146℃

20 実施例1(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例40の化合物を合成した。ただし、実施例39で得たN-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いた。

実施例40

25

N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -N-メチル-1H-インダゾール-5-アミン

融点:152~154℃

実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 41 の化合物を合成した。ただし、実施例 40 で得られたN-(1-ベンジル-4-ピペリジール) -N-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いた。

実施例41

N-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン融点: $175\sim177$ ℃

実施例42

5 5- (4-ピペリジニルオキシ) -1H-インダゾールの合成

- 10 キシー1ーピペリジンカルボキシレート(201mg、0.999mmo1)と トリフェニルホスフィン(262mg、0.999mmo1)を加えた後に、0 ℃にてアゾジカルボン酸ジエチル(0.46m1、1.01mmo1)を加え、 0℃にて30分間、続いて室温にて4時間攪拌した。次に、反応液の溶媒を減圧 留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢
- 15 酸エチル=7/3で溶出)で精製することにより、tert-ブチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-1-ピペリジンカルボキシレート(77mg, 24%)を得た。

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 42 (9H, s), 1. 47-1. 57 (2H, m), 1. 89 (2H, m), 3. 16-3. 24 (2H, m),

- 20 3. 63-3. 70 (2H, m), 4. 49 (1H, m), 7. 01 (1H, dd, J=9. 0, 2. 2Hz), 7. 26 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 42 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 91 (1H, s), 12. 89 (1H, br s).
 - (b) 5-(4-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾールの合成
- 25 tertーブチル 4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) -1-ピペリジンカルボキシレート(70mg, 0.221mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸(0.20ml、2.60mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を1N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を

飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、 $5-(4-l^2)$ ジニルオキシ)-1 Hーインダゾール(25 m g、52 %)を得た。

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 49-1. 59 (2H, m), 1. 5 89-1. 98 (2H, m), 2. 65-2. 74 (2H, m), 2. 99-3. 05 (2H, m), 4. 37-4. 42 (1H, m), 7. 00 (1H, dd, J=9. 0, 2. 4Hz), 7. 23 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 4 2 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 91 (1H, s), 12. 90 (1H, br s).

10 実施例42(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例43~実施 例44の化合物を合成した。

実施例43

 $5-\{[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] オキシ\}-1H-インダゾール$

15 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 76 (2H, m), 1. 98 (2H, m), 2. 88 (3H, s), 3. 11 (2H, m), 3. 39 (2H, m), 4. 50 (1H, m), 7. 05 (1H, dd, J=2. 2, 8. 8Hz), 7. 27 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 8Hz), 12. 91 (1H, br s).

20 実施例44

5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール 融点:151~152℃

実施例45

5 - [(4-ベンジル-1-ピペラジニル) カルボニル] - 1 H-インダゾール 25 の合成

1 H - インダゾール- 5 - カルボン酸(4 0 0 m g, 2 . 4 7 m m o 1)のN, N - ジメチルホルムアミド(8 m 1)溶液中に、1 - ベンジルピペラジン(4 3 5 m g、2 . 4 7 m m o 1)、1 - エチル- 3 - (3 $^{\prime}$ - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・- 塩酸塩(5 6 5 m g、2 . 9 6 m m o 1)、ヒドロキシ

ベンゾトリアゾール(367mg、2.72mmo1)およびトリエチルアミン (0.56ml、3.95mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。次に、反 応液を10%硫酸水素カリウム水溶液を加えた後に、クロロホルムで抽出した。 水層に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後に、さらにクロロホルムで抽出した。 有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1で溶出)で精製することにより、5ー[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1H-インダゾール(624mg,79%)を得た。

- 10 ${}^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 2. 38 (4H, br), 3. 50 (6H, br), 7. 20-7. 35 (5H, m), 7. 05 (1H, dd, J=2. 2, 8. 8Hz), 7. 34 (1H, dd, J=1. 5, 8. 4Hz), 7. 56 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 81 (1H, br s), 8. 1 3 (1H, br s), 13. 23 (1H, br s).
- 15 実施例15(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例46の化合物を合成した。ただし、実施例45で得られた5-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1H-インダゾールを原料に用いた。

実施例46

5-(1-ピペラジニルカルボニル)-1H-インダゾール

20 融点:190~191℃

実施例 31 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 47 の化合物を合成した。ただし、実施例 45 で得られた 5-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1H-インダゾールを原料に用いた。

実施例47

25 5- [(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル]-1H-インダゾール 融点:147~149℃

実施例48

1 ーベンジルーNー (1 Hーインダゾールー5 ーイル) ー4 ーピペリジンカルボ キサミドの合成

1-ベンジル-4-ピペリジンカルボン酸(4.85g,22.1mmo1)に塩化チオニル(10.5m1)を加え、2時間還流した。反応液を減圧留去して得られた残渣の塩化メチレン(65m1)溶液に、0 \mathbb{C} にて5- \mathbb{C} $\mathbb{C$

- 5 ピリジン(30m1) および触媒量の4ージメチルアミノピリジンを加えた後に、室温にて3時間攪拌した。次に、反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1で溶出)で精製すること
- 10 により、1-ベンジル-N- (1 H-インダゾール-5-イル) -4-ピペリジンカルボキサミド(2. 2 g, 3 0%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 58-1. 80 (4H, m), 1. 94 (2H, br), 2. 31 (1H, br), 2. 86 (2H, br), 3. 45 (2H, s), 7. 24-7. 27 (5H, m), 7. 39 (1H, d, J

15 = 9. 2 H z), 7. 4 4 (1 H, d, J = 9. 2 H z), 7. 9 7 (1 H, s), 8. 1 2 (1 H, s), 9. 9 2 (1 H, s), 1 2. 9 3 (1 H, br s).

実施例15(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例49の化合物を合成した。ただし、実施例48で得られた1-ベンジル-N-(1H-インダゾール-5-イル)-4-ピペリジンカルボキサミドを原料に用いた。

実施例49

20

25 40 (1H, dd, J=1.7, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=8.8Hz), 7.98 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.78 (1H, s), 12.94 (1H, br s).

実施例50

N-(1H-1) (1H-1) -1-(1+1) (メチルスルホニル) -4-1 (ペ

リジンカルボキサミドの合成

1ー (メチルスルホニル) -4ーピペリジンカルボン酸 (500mg, 2.4 1mmol) の塩化メチレン (7ml) 溶液に、触媒量のN, Nージメチルホルムアミドと二塩化オキサリル (0.367g、2.89mmol) の塩化メチレン (3ml) 溶液を加え、室温にて3時間半攪拌した。反応液を減圧留去して得た残渣の塩化メチレン (5ml) 溶液を、0℃にて5ーアミノインダゾール (322mg、2.42mmol) およびトリエチルアミン (0.67ml、4.8 mmol) の塩化メチレン (10ml) 溶液に加えた後に、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、有機溶媒を減圧留 た。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、有機溶媒を減圧留 10 去した。析出した固体を濾取し、さらにメタノールに懸濁して、50℃にて攪拌した後に濾過し、濾取した固体を減圧下にて乾燥させることにより、Nー (1Hーインダゾールー5ーイル) -1ー (メチルスルホニル) -4ーピペリジンカルボキサミド (670mg,86%) を得た。

融点:291~293℃(分解)

15 実施例50の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例51の化合物を合成した。

実施例51

N- (1H-インダゾール-5-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カル ボキサミド

20 融点:286~288℃(分解)

実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例52の化合物を合成した。ただし、実施例48で得た1ーベンジルーNー(1Hーインダゾールー5ーイル)ー4ーピペリジンカルボキサミドを原料に用いて合成した。

実施例 5 2

25 5- [(1-ベンジル-4-ピペリジニル)メチル] -1H-インダゾール-5 -アミン

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 13-1. 30 (2H, m), 1. 57 (1H, br), 1. 75 (2H, br), 1. 88 (2H, br), 2. 80 (2H, br), 2. 87 (2H, dd, J=6. 1, 6. 1Hz),

3. 42 (2H, s), 5. 33 (1H, dd, J=6. 1, 6. 1Hz), 6. 57 (1H, br s), 6. 82 (1H, dd, J=2. 2, 9. 0 Hz), 7. 17-7. 40 (6H, m), 7. 71 (1H, s), 12. 5 5 (1H, br s).

77

5 実施例 1 5 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 5 3 の化合物を合成した。ただし、実施例 5 2 で得た 5 - [(1 - ベンジル - 4 - ピペリジェル)メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - アミンを原料に用いて合成した。実施例 5 3

N- (4-ピペリジニルメチル) -1H-インダゾール-5-アミン

- 10 ${}^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 0. 95-1. 15 (2H, m), 1. 55-1. 72 (2H, m), 2. 35-2. 55 (2H, m), 2. 85 (2H, d, J=5. 9Hz), 2. 94 (2H, d, J=12. 1Hz), 3. 16 (1H, s), 5. 33 (1H, t, J=5. 9Hz), 6. 57 (1H, d, J=2. 0Hz), 6. 82 (1H, dd, J=2. 0, 9. 0
- 15 Hz), 7. 24 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 72 (1H, s), 1 2. 56 (1H, br s).

実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例54の化合物を合成した。ただし、実施例50で得たN-(1H-インダゾール-5-イル)-1 -(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボキサミドを原料に用いて合成し

20 た。

実施例54

 $N-\{[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] メチル\}-1H-インダゾール<math>-5-アミン$

融点:262~263℃(分解)

25 実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例55の化合物を合成した。ただし、実施例51で得たN-(1H-インダゾール-5-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドを原料に用いて合成した。

実施例55

N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1H-インダゾール-

5ーアミン

融点:293~294℃(分解)

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例56~実施例57 の化合物を合成した。

5 実施例56

N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-5-カルボキ サミド

融点:240~242℃(分解)

実施例57

10 Nーテトラヒドロー2Hーピランー4ーイルー1Hーインダゾールー5ーカルボ キサミド

融点:285~286℃

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 58 (2H, dddd, J=4. 3, 11. 9, 11. 9, 11. 9Hz), 1. 72-1. 82 (2H, m), 3.

15 38 (2H, ddd, J=2.0, 11.9, 11.9Hz), 3.80-3. 93 (2H, m), 3.9-4.10 (1H, m), 7.55 (1H, d, J =8.8Hz), 7.84 (1H, dd, J=1.7, 8.8Hz), 8.3 0 (1H, s), 8.32 (1H, s), 13.26 (1H, s).

実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 58 の化合 20 物を合成した。ただし、実施例 56 で得たN-(1-ベンジル-4-ピペリジニル) <math>-1 H-インダゾールー5-カルボキサミドを原料に用いて合成した。

N- $(4- \mathbb{C}^{\mathcal{C}} \mathbb{C}^{\mathcal{C}})$ $-1 \, \mathbb{H} - \mathcal{C} \mathbb{C}^{\mathcal{C}} \mathbb{C}^{\mathcal{C}}$ 融点: $273 \sim 275 \mathbb{C}$ (分解)

25 実施例20の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例59の化合物を合成した。ただし、実施例58で得たN-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いて合成した。

実施例59

実施例58

N-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-

5ーカルボキサミド

 1 H-NMR (DMSO- $_{6}$) δ ; 1. 63 (2H, m), 2. 86 (2H, m), 3. 55 (2H, m), 3. 95 (1H, m), 7. 57 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 82 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 20 (1H, s), 8. 32 (1H, s), 8. 35 (1H, d, J=9. 6Hz), 13. 26 (1H, s).

実施例27の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例60~実施例61 の化合物を合成した。

実施例60

5

10 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-N-(1H-インダゾール-5-イル) アセトアミド

融点:195~197℃

実施例 6 1

2-(1-ベンジル-4-ピペリジニリデン)-N-(1H-インダゾール-5

15 ーイル) アセトアミド

融点:169~172℃

実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 62 の化合物を合成した。ただし、実施例 60 で得た 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-N-(1H-インダゾール-5-イル)アセトアミドを原料に用いて合成した。

実施例62

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 08 (2H, m), 1. 56 (2 25 H, m), 1. 82 (1H, m), 2. 18 (2H, d, J=7. 2Hz), 2. 42 (2H, m), 2. 86 (2H, m), 7. 40 (1H, dd, J= 1. 6, 8. 8Hz), 7. 43 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 98 (1H, s), 8. 11 (1H, s), 9. 84 Γ (1H, s), 12. 95 (1H, s).

実施例 19 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 63 の化合物を合成した。ただし、実施例 60 で得た 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル) - N-(1H-インダゾール-5-イル) アセトアミドを原料に用いて合成した。 実施例 <math>63

5 N- [2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル) エチル]-1 H-インダゾール -5-アミン

融点:117~118℃

実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 64 の化合物を合成した。ただし、実施例 63 で得たN-[2-(1-ベンジル-4-ピペ

10 リジニル)エチル]-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。 実施例64

N-[2-(4-ピペリジニル) エチル] -1 H-インダゾール-5-アミン融点: $184\sim186$ \mathbb{C} (分解)

実施例65

- 15 N- (1H-インダゾール-5-イルメチル) -4-ピペリジンカルボキサミド の合成
 - (a) 1-(1H-インダゾール-5-イル)メタンアミンの合成

1H-インダゾール-5-カルボニトリル(100mg, 0.699

mmol)のテトラヒドロフラン(4ml)溶液を、室温にて水素化リチウムア

20 ルミニウム(53mg、1.40mmo1)のテトラヒドロフラン(4m1)溶液に加え、2時間還流した。次に、反応液に水(0.053m1)、2N-水酸化リチウム水溶液(0.106m1)、水(0.212m1)の順で加えて攪拌した後に、濾過した。溶媒を減圧留去し、減圧下にて乾燥することにより1-(1H-インダゾール-5-イル)メタンアミン(97mg,94%)を得た。

- - 1-(1H-T) が 1-(291mg) のN, N 1-(1H-T) が 1-(1H-T)

チルー3ー(3'ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(578mg、3.02mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(229mg、2.21mmol)を加え、室温にて14時間攪拌した。次に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて水を加えた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=40/1で溶出)で精製した。得られた固体のメタノール(1ml)およびテトラヒドロフラン(1ml)の混合溶液中に2N一水酸化リチウム水溶液(0.68ml)を加え、室温にて30分間攪拌した。次に、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

- 10 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1で溶出)で精製することにより、 $tert-ブチル 4\{[(1H-インダゾール-5-イルメチル)アミノ]カルボニル<math>\}-1-$ ピペリジンカルボキシレート(179mg)を得た。
- 15 (c) N-(1H-インダゾール-5-イルメチル)-4-ピペリジンカルボ キサミドの合成

tertーブチル 4 { [(1Hーインダゾールー5ーイルメチル) アミノ] カルボニル} ー1ーピペリジンカルボキシレート(160mg、0.446 mmol)に、4Nー塩酸/ジオキサン溶液(2.0ml)を加え、室温にて2 時間攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノールとジエチルエーテルの混合溶液から再結晶することにより、Nー(1Hーインダゾールー5ーイルメチル)ー4ーピペリジンカルボキサミド(10mg、9%)を得た。

25 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 42 (2H, m), 2. 22 (1 H, m), 2. 42 (2H, m), 3. 46 (2H, m), 4. 30 (2H, d, J=5. 9Hz), 7. 23 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 45 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 55 (1H, s), 8. 01 (1H, s), 8. 23 $^{\lceil}$ (1H, t, J=5. 9Hz), 13. 00 (1H, s).

WO 02/100833

実施例66

- 5-(4-ベンジルー1-ピペラジニル)-1H-インダゾールの合成
- (a) 5-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1-テトラヒドロ-2H-ピランー2ーイルー1Hーインダゾールの合成

82

- 5 参考例5で得た5ーブロモー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1 H-インダゾール (250 mg、 0.889 mm o 1) のトルエン (12 m 1)溶液中に、室温にて1ーベンジルピペラジン(0.24ml、1.35 mmol) とtertーブトキシナトリウム(128mg、1.33mmol) を加えて脱気した後に、ビス(トリー〇ートリルホスフィン)ーパラジウム
- (II) ジクロライド(70mg、0.0891mmo1)を加え、75℃にて 10 3時間半攪拌した。次に、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層 を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留 去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢 酸エチル=5/2で溶出)で精製することにより、5-(4-ベンジルー1-ピ ペラジニル) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾー 15
 - (b) 5-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1H-インダゾールの合成 5-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン -2-イル-1 H-インダゾール(100 mg、0.266 mm o1)のテトラ
- 20 ヒドロフラン (1.3ml) 溶液中に、室温にて酢酸 (2.6ml) と水 (0. 7 m l) を加え、80℃にて7時間攪拌した。次に、反応液を濃縮して得られた 残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水 で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られ た残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=95/5で展
- 25 開)で精製することにより、5-(4-ベンジルー1-ピペラジニル)-1H-インダゾール(37mg, 47%)を得た。

融点:196~198℃(分解)

ル (183mg、55%) を得た。

実施例66の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例67の化合物を合 成した。

実施例67

5-(4-モルホリニル)-1H-インダゾール

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 3. 02-3. 05 (4H, m), 3. 73-3. 76 (4H, m), 7. 08 (1H, m), 7. 18 (1H, dd, L=9, 2, 2, 2Hz), 7. 41 (1H, d, L=9, 0Hz), 7. 8

83

5 J=9. 2, 2. 2Hz), 7. 41 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 8 9 (1H, s), 12. 80 (1H, br s).

実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 68 の化合物を合成した。ただし、実施例 66 で得た 5-(4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1 H-インダゾールを原料に用いて合成した。

10 実施例68

5-(1-ピペラジニル)-1H-インダゾール

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 2.85-2.86 (2H, m), 2. 95-2.98 (2H, m), 3.06 (1H, m), 7.05 (1H, brs), 7.14-7.16 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=9.0

15 Hz), 7.87 (1H, s), 12.79 (1H, br s). 実施例69

2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-N, N-ジメチルベンズアミド の合成

2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ) 安息香酸(80mg、0.31 6 mm o 1) のN, N-ジメチルホルムアミド(0.5 m 1) 溶液中に、1-エチル-3-(3'ージメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩(73 mg、0.379 mm o 1)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(58 mg、0.379 mm o 1) および40%ージメチルアミン水溶液(107 mg、0.94 8 mm o 1) を加え、室温にて4時間攪拌した。次に、反応液に5%ー炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後に、酢酸エチルとトルエンの混合溶媒で抽出した。有機層を5%ー炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて5%ー食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=1/1/0.05で溶出)で精製することにより、2-(1H-インダゾール-5-イルアミ

ノ)-N, N-ジメチルベンズアミド(59mg、67%)を得た。

融点:234~235℃(分解)

実施例1の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例70〜実施例73の 化合物を合成した。ただし、1Hーインダゾールー4ーアミンを原料に用いて合 成した。

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-4-アミン

84

実施例70

5

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 45-1. 57 (2H, m), 1. 93-2. 01 (2H, m), 2. 05-2. 13 (2H, m), 2. 80-10 2. 87 (2H, m), 3. 32-3. 42 (1H, m), 3. 49 (2H, s), 5. 90 (1H, d, J=8. 1Hz), 6. 05 (1H, d, J=7. 9Hz), 6. 62 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 03 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 22-7. 36 (5H, m), 8. 18 (1H, br), 12. 64 (1H, b).

15 実施例71

N-[1-(2-7 x ネチル) - 4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-4-アミン

融点:196~198℃(分解)

実施例72

20 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-4-アミン・ 二塩酸塩

融点:257~260℃(分解)

実施例73

25 アミン・ニメタンスルホン酸塩

融点:213~215℃(分解)

実施例 15 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 74 ~実施例 75 の化合物を合成した。ただし、N- (1-ベンジル-4- """) -1 H -インダゾール-4- "" アミンを原料に用いて合成した。

PCT/JP02/05609

実施例74

WO 02/100833

N- $(4- \frac{1}{2} \frac{1$

10 N- (4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-4-アミン・二塩酸塩 融点:270~271℃

実施例1の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例76~実施例770 化合物を合成した。ただし、1H-インダゾール-6-アミンを原料に用いて合成した。

15 実施例76

N- (1-ベンジル-4-ピペリジ=ル) -1H-インダゾ-ル-6-アミン $^{1}\text{H}-\text{NMR}$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 35-1. 47 (2H, m), 1. 89-1. 97 (2H, m), 2. 04-2. 14 (2H, m), 2. 75-2. 83 (2H, m), 3. 17-3. 27 (1H, m), 3. 48 (2H,

20 s), 5. 66 (1H, d, J=7. 5Hz), 6. 34 (1H, br), 6. 52 (1H, dd, J=1. 8, 8. 9Hz), 7. 21-7. 34 (5H, m), 7. 36 (1H, dd, J=8. 9Hz), 7. 71 (1H, s), 1 2. 26 (1H, br).

実施例77

25 N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-6-アミン・ 二塩酸塩

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 88-2. 19 (4H, m), 2. 95-3. 43 (4H, m), 3. 55-3. 86 (1H, m), 4. 26-4. 35 (2H, m), 6. 80-7. 10 (2H, m), 7. 44-7. 4

8 (3H, m), 7.58-7.68 (3H, m), 8.06-8.09 (1 H, m), 11.0 (1H, br).

実施例15の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例78~実施例79 の化合物を合成した。ただし、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H -インダゾール-6-アミンを原料に用いて合成した。

実施例78

N- (4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-6-アミン

融点:196~197℃(分解)

実施例79

- $N-(4- \mbox{em} \mbox{em} \mbox{vien})-1 \mbox{H-NMR} (2 \mbox{H-NMR} (DMSO-d_6) \delta; 1.74-1.88 (2 \mbox{H,m}), 2.05-2.13 (2 \mbox{H,m}), 2.89-3.02 (2 \mbox{H,m}), 3.28-3.36 (2 \mbox{H,m}), 3.65-3.74 (1 \mbox{H,m}), 6.93 (1 \mbox{H,m}), 7.05 (1 \mbox{H,br}), 7.68 (1 \mbox{H,d}, J=8.9 \mbox{Hz}), 7.05 (1 \mbox{H,br}), 7.68 (1 \mbox{H,d}, J=8.9 \mbox{Hz}),$
- 15 7. 95 (1H, s), 8. 90 (1H, br), 9. 10 (1H, br), 13. 30 (1H, br).

実施例1の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例80~実施例82の 化合物を合成した。ただし、1-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原 料に用いて合成した。

20 実施例80

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン

融点:116~117℃

実施例81

- 25 1-メチル-N- [1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミン
 - N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -1H-ベンズイミダゾール-5-アミン
 - $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 31-1. 41 (2H, m), 1.

 $92-1.\ 98\ (2H,\ m)$, $2.\ 06-2.\ 13\ (2H,\ m)$, $2.\ 48-2.$ $53\ (2H,\ m)$, $2.\ 69-2.\ 75\ (2H,\ m)$, $2.\ 88-2.\ 92\ (2H,\ m)$, $3.\ 16\ (1H,\ m)$, $3.\ 91\ (3H,\ s)$, $5.\ 17\ (1H,\ d,\ J=8.\ 3Hz)$, $6.\ 64\ (1H,\ d,\ J=1.\ 8Hz)$, $6.\ 85\ (1H,\ dd,\ J=9.\ 0,\ 1.\ 8Hz)$, $7.\ 14-7.\ 29\ (5H,\ m)$, $7.\ 33\ (1H,\ d,\ J=9.\ 0Hz)$, $7.\ 68\ (1H,\ s)$.

実施例82

5

15

N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -1-メチル-1H-インダゾール- 5-アミン・二塩酸塩

10 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) - 1 H-ベンズイミダゾール-5-アミン

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2. 12 (4H, m), 2. 71-3. 66 (5H, m), 4. 05 (3H, s), 4. 05-4. 41 (2H, m), 7. 43-7. 57 (5H, m), 7. 67-7. 79 (2H, m), 8. 13 (1H, s), 10. 87 (1H, br s).

実施例15の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例83~実施例84 の化合物を合成した。ただし、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例83

20 1-メチル-N- (4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-5-アミン 融点:111~113℃

実施例84

1-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二 塩酸塩

25 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 92-2. 12 (4H, m), 2. 86-2. 90 (2H, m), 3. 32-3. 36 (2H, m), 3. 71 (1 H, m), 7. 44 (1H, br s), 7. 67-7. 69 (1H, m), 7. 88 (1H, m), 8. 17 (1H, s), 8. 68 (1H, m), 9. 13 (1H, m).

実施例1の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例85~実施例86の 化合物を合成した。ただし、2-メチル-2H-インダゾール-5-アミンを原 料に用いて合成した。

実施例85

5 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -2-メチル-2H-インダゾール-5-アミン

融点:108~110℃

実施例86

N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -2-メチル-2H-インダゾール-

10 5ーアミン・二塩酸塩

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2. 12 (4H, m), 2. 93-3. 65 (5H, m), 4. 17 (3H, s), 4. 17-4. 41 (2H, m), 7. 24-7. 28 (1H, m), 7. 43-7. 56 (5H, m), 7. 6 9-7. 73 (2H, m), 8. 44 (1H, s), 10. 84 (1H, brs).

実施例 15 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 87 ~実施例 88 の化合物を合成した。ただし、N- $(1-ベンジル-4- {\rm "}^{"} {\rm "}^{$

実施例87

15

20 2-メチル-N-(4-ピペリジニル)-2H-インダゾール-5-アミン 融点:144~147℃

実施例88

2-メチル-N-(4-ピペリジニル)- 2 H-インダゾール- 5-アミン・二 塩酸塩

25 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 95-2. 26 (4H, m), 2. 86-2. 90 (2H, m), 3. 32-3. 36 (2H, m), 3. 71 (1H, m), 4. 18 (3H, s), 7. 30-7. 33 (1H, m), 7. 73-7. 86 (1H, m), 8. 48 (1H, s), 8. 89 (1H, m), 9. 20 (1H, m).

実施例1の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例89~実施例91の 化合物を合成した。ただし、3-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原 料に用いて合成した。

実施例89

5 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) - 3-メチル-1 H-インダゾール- 5-アミン

融点:160~162℃

実施例90

3-メチル-N-[1-(2-フェニルエチル) -4-ピペリジニル] -1H-

10 インダゾールー5ーアミン

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 31-1. 41 (2H, m), 1. 92-1. 95 (2H, m), 2. 08-2. 14 (2H, m), 2. 36 (3H, s), 2. 48-2. 53 (2H, m), 2. 70-2. 75 (2H, m), 2. 88-2. 92 (2H, m), 3. 16 (1H, m), 5. 06 (1H, d,

15 J=8. 3Hz), 6. 58 (1H, s), 6. 78 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 15-7. 29 (6H, m), 12. 11 (1H, br s).

実施例91

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル) -3-メチル-1H-インダゾール-

20 5-アミン・二塩酸塩

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 2. 13 (4H, m), 2. 49 (3H, s), 2. 92 (2H, m), 3. 27-3. 86 (3H, m), 4. 23-4. 41 (2H, m), 7. 43-7. 81 (9H, m), 10. 86 (1H, br s).

25 実施例 15 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 92 ~実施例 93 の化合物を合成した。ただし、N-(1-ベンジル-4- """) ジニル) -3- メチル -1 H--1 H--1 ガール -5- アミンを原料に用いて合成した。

実施例92

3-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン

融点:175~177℃

実施例93

3 - メチル- N- (4 - ピペリジニル) - 1 H-インダゾール-5-アミン・二 塩酸塩

5 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 92-2. 03 (4H, m), 2. 50 (3H, s), 2. 70-2. 95 (2H, m), 3. 33-3. 88 (3H, m), 7. 41-7. 85 (3H, m), 8. 86-8. 92 (1H, m), 9. 19 (1H, m).

実施例1 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例94の化合物 10 を合成した。ただし、1H-ベンズイミダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例94

N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -1H-ベンズイミダゾール-5-アミン

- 15 ${}^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 36-1. 39 (2H, m), 1. 90-1. 93 (2H, m), 2. 03-2. 10 (2H, m), 2. 76-2. 80 (2H, m), 3. 19 (1H, m), 3. 46 (2H, s), 5. 21 (1H, br s), 6. 53-6. 59 (2H, m), 7. 23-7. 34 (6H, m), 7. 84 (1H, br s), 11. 81 (1H, br s).
- 20 実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 95 の化合物を合成した。ただし、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例95

 $N-(4-l^2)$ = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1

25 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 14-1. 27 (2H, m), 1. 86-1. 89 (2H, m), 2. 49-2. 56 (2H, m), 2. 92-2. 98 (2H, m), 3. 29 (1H, m), 5. 15 (1H, br s), 6. 53-6. 66 (2H, m), 7. 26 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 84 (1H, br s), 11. 81 (1H, br s).

実施例1 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例96の化合物を合成した。ただし、1,2-ベンズイソオキサゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例96

5 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -1, 2-ベンズイソオキサゾール-5-アミン

融点:89~90℃

実施例 1 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 9 7 の化合物 を合成した。ただし、5-アミノ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾー 10 ル-2-オンを原料に用いて合成した。

実施例97

5-[(1-ベンジルー4-ピペリジニル) アミノ]-1, 3-ジヒドロー2H-ベンズイミダゾールー2-オン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 32 (2H, m), 1. 84 (2H, m), 2. 02 (2H, m), 2. 74 (2H, m), 3. 06 (1H, m), 3. 44 (2H, s), 4. 94 (1H, d, J=8. 6Hz), 6. 20 (1H, d, J=8. 1Hz), 6. 20 (1H, s), 6. 59 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 25 (5H, m), 10. 03 (1H, s), 10. 17 (1H, s).

20 実施例15(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例98の化合物を合成した。ただし、5-[(1-ベンジル-4-ピペリジニル)アミノ]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを原料に用いて合成し。実施例98

5- (4-ピペリジニルアミノ) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾー 25 ル-2-オン

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 14 (2H, m), 1. 80 (2H, m), 2. 48 (2H, m), 2. 89 (2H, m), 3. 11 (1H, b r s), 4. 92 (1H, d, J=7. 9Hz), 6. 20 (1H, d, J=8. 1Hz), 6. 20 (1H, s), 6. 59 (1H, d, J=8. 1Hz),

10.03 (1H, s), 10.17 (1H, s).

実施例99

N- (1-プロピルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボ キサミドの合成

- 5 実施例58で得たN-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド(40.0mg,0.164mmol)のメタノール(1.2ml)溶液に酢酸(0.048ml)を添加し、室温で30分間保温した。この溶液にプロピオンアルデヒド(48.0mg,0.826mmol)を加え室温でさらに2時間保温した。次にシアノ水素化ほう素ナトリウム(51.5mg,0.8
- 10 20mmo1)のメタノール(3.0ml)溶液を滴下し、さらに室温で18時間保温攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液(0.8ml)を加えて室温で保温攪拌した後、濃縮乾固して得られた粗生成物残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=20/1/0.1で溶出)で精製することにより、N-(1-プロピルピペリジン-4-イ
- 15 ル) -1 H-インダゾール-5 -カルボキサミド (31 m g, 46%) を得た。 MS: m/z=287 (M+1)

実施例99の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例100~実施例1 14の化合物を合成した。

実施例100

20 N- (1-ブチルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキ サミド

MS : m/z = 301 (M+1)

実施例101

N- (1-イソブチルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カル

25 ボキサミド

MS : m/z = 301 (M+1)

実施例102

N-(1-T) パンチルピペリジン-4-T ルボキサミド

MS : m/z = 3.1.5 (M+1)

実施例103

N-[1-(3, 3-ジメチルブチル) ピペリジン<math>-4-イル] -1H-インダ ゾール-5-カルボキサミド

5 MS: m/z = 329 (M+1)

実施例104

N- (1-シクロブチルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カ ルボキサミド

MS : m/z = 299 (M+1)

10 実施例105

 $N-(1-\nu)$ クロペンチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 3 1 3 (M+1)

実施例106

15 N- (1-シクロヘキシルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 327 (M+1)

実施例107

N- (1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルピペリジン-4-イル)-1

20 Hーインダゾールー5ーカルボキサミド

MS : m/z = 329 (M+1)

実施例108

N-(1'- x + y + y + 1) $A'- E'E'^y y = y + y + 1$ A'- A = A + y + 1 A'- A = A +

25 MS: m/z = 342 (M+1)

実施例109

N- (1-シクロヘプチルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 341 (M+1)

実施例110

N-[1-(シクロプロピルメチル) ピペリジン<math>-4-イル] -1H-インダゾ -ル-5-カルボキサミド

MS : m/z = 299 (M+1)

5 実施例111

N-[1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]-1H-インダゾ ール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 341 (M+1)

実施例112

10 N-[1-(2-7)x=1) ピペリジン-4-7ル]-1 H-7ンダゾール-5-7ルボキサミド

MS : m/z = 349 (M+1)

実施例113

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキ

15 サミド

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.53-1.65 (2H, m), 1. 73-1.81 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.16 (3 H, s), 2.73-2.81 (2H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.8,

20 1.5 Hz), 8.20 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.32 (1H, s), 13.25 (1H, br).

実施例114

N-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カ ルボキサミド

25 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.97 (6H, d, J=6.6Hz), 1.47-1.59 (2H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 2.1 2-2.21 (2H, m), 2.69 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.7 6-2.83 (2H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 7.55 (1 H, d, J=8.9 Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.9, 1.7 H

z), 8.20 (1H, s), 8.21 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.31 (1H, s), 13.25 (1H, br).

実施例115

N-[1-(ブテ-2-エニル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール

実施例58で得たN-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-カル

5 - 5 - カルボキサミドの合成

ボキサミド(40.0mg, 0.164mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(1.2ml)溶液に炭酸カリウム(55.0mg, 0.398mmol)と1ークロロー2ーブテン(17.8mg, 0.197mmol)を加え室温で1020時間保温攪拌した。反応液をろ過した後、濾液を濃縮乾固して得られた粗生成物残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=20/1/0.1で溶出)で精製することにより、Nー[1ー(ブテー2ーエニル)ピペリジンー4ーイル]ー1Hーインダゾールー5ーカル

15 MS: m/z = 299 (M+1)

ボキサミド(26mg, 54%)を得た。

実施例115の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例116~実施例 134の化合物を合成した。

実施例116

N-[1-(3-メチルブテー2-エニル) ピペリジンー4-イル] -1H-イ

20 ンダゾールー5-カルボキサミド

MS : m/z = 313 (M+1)

実施例117

N- (1-プロピー2-イニルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25 MS: m/z = 283 (M+1)

実施例118

MS: m/z = 289 (M+1)

実施例119

96

MS : m/z = 303 (M+1)

5 実施例120

N-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 3 1 7 (M+1)

実施例121

10 N- [1-(3-ヒドロキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダ ゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 303 (M+1)

実施例122

N-[1-(2-メトキシエチル) ピペリジン<math>-4-イル] -1H-インダゾー

15 ルー5ーカルボキサミドの合成

MS : m/z = 303 (M+1)

実施例123

20 MS: m/z = 347 (M+1)

実施例124

MS : m/z = 365 (M+1)

25 実施例125

MS : m/z = 291 (M+1)

実施例126

N-[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 327 (M+1)

実施例127

5 N-[1-(3, 3, 3-)リフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル]-1 H-1

MS : m/z = 341 (M+1)

実施例128

N-[1-(シアノメチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5

10 ーカルボキサミド

MS : m/z = 284 (M+1)

実施例129

N-[1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イル]-1H-インダゾール -5-カルボキサミド

15 MS: m/z = 298 (M+1)

実施例130

N-[1-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 3 0 2 (M+1)

20 実施例131

N-[1-(2-オキソプロピル) ピペリジン<math>-4-イル] -1H-インダゾー n-5-カルボキサミド

MS: m/z = 301 (M+1)

実施例132

25 N- $\{1-[2-(ジメチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-イル\} -1 H- インダゾール-5-カルボキサミド$

MS : m/z = 3 1 6 (M+1)

実施例133

N - [1 - (シクロブチルメチル) ピペリジン<math>-4 - 1ル] -1 H -1 ンダゾー

ルー5ーカルボキサミド

MS : m/z = 313 (M+1)

実施例134

N-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル) ピペリジン-4-

5 イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 343 (M+1)

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例135~136の化 合物を合成した。

実施例135

10 N- (1-フェニルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボ キサミド

MS : m/z = 321 (M+1)

実施例136

N- (1-ベンジルピロリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボ

15 キサミド

融点:187~189℃

実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 137 の化合物を合成した。ただし、実施例 136 で得たNー(1-ベンジルピロリジン-3 ーイル)-1 Hーインダゾール-5 ーカルボキサミドを原料に用いた。

20 実施例137

N- (3-ピロリジニル) -1 H-インダゾール-5-カルボキサミド 1 H- NMR $(DMSO-d_{6})$ δ ; 1.63-1.73 (1 H, m), 1.93-2.02 (1 H, m), 2.65-2.78 (2 H, m), 2.89-

2. 98(2H, m), 4. 28-4. 37(1H, m), 7. 55(1H, m)

25 d, J = 8.9 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 1.4, 8.9 Hz),

8.20 (1H, s), 8.31 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.33 (1H, s). 13.2 (1H, br).

実施例138

N- (1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボ

キサミドの合成

- (a) エチル 1ーベンジルー3ーピペリジンカルボキシレートの合成
 エチル 3ーピペリジンカルボキシレート(6.55g, 40.0mmol)
 のN, Nージメチルホルムアミド(20ml)溶液に、塩化ベンジル(5.5
- 5 m1,47.8 mmo1)及び炭酸カリウム(8.3g,60.1 mmo1)を添加し、100℃にて10時間攪拌した。反応終了後、濾過し、濾液をトルエンと共沸濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーヘキサン/酢酸エチル=20/1で溶出)で精製し、エチル 1ーベンジルー3ーピペリジンカルボキシレート(7.45g,75.3%)を得た。
- 10 (b) 1ーベンジルー3ーピペリジンカルボン酸の合成
 エチル 1ーベンジルー3ーピペリジンカルボキシレート(7.00g,28.3mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)と1,4ージオキサン(30ml)との混合溶液に、4Nー水酸化ナトリウム水溶液(15ml)を加え、室温にて4時間攪拌した。再度4Nー水酸化ナトリウム水溶液(15ml)を加え
 15 た後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、氷冷下において2Nー塩酸(15ml)を加え中和し、混合物をトルエンを用いて共沸濃縮した。残渣をエタノールに懸濁させ、濾過後、濾液を濃縮して、1ーベンジルー3ーピペリジンカルボ
- (c) tertーブチル 1ーベンジルー3ーピペリジニルカーバメートの合 20 成

ン酸(6.3g,100%)を得た。

1ーベンジルー3ーピペリジンカルボン酸(0.501g, 2.28mmol)のトルエン(10 ml)溶液にトリエチルアミン(0.38ml, 2.73 mmol)、アジ化ジフェニルホスホリル(0.692g, 2.52mmol)を加え、加熱還流して2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後tertーブタノー25 ル(10ml)溶液とし、加熱還流して4時間攪拌した。溶媒を減圧留去して1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1で溶出)で精製することにより、tertーブチル 1ーベンジルー3ーピペリジニルカーバメート(0.475g, 72%)を得た。

100

- (d) 1-ベンジル-3-ピペリジンアミン・二塩酸塩の合成
- tert-ブチル 1-ベンジルー3-ピペリジニルカーバメート (0.448 g, 1.54 mm o l) のテトラヒドロフラン (4 m l) 溶液に4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (4 m l) を加えて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、
- 5 ジエチルエーテルを加えて固体を析出し、上澄みをデカンテーションして減圧下にて乾燥することにより、1ーベンジルー3ーピペリジンアミン・二塩酸塩(0.384g,95%)を得た。
 - (e) N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5 -カルボキサミドの合成
- 10 1ーベンジルー3ーピペリジンアミン・二塩酸塩(0.360g, 1.37 mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(5ml)溶液に、参考例1で得た 1Hーインダゾールー5ーカルボン酸(0.225g, 1.39mmol)、トリエチルアミン(0.57ml, 4.1mmol)、1ーヒドロキシベンズトリアゾール(0.222g, 1.64mmol)、1ーエチルー3ー(3'ージメチルア
- 15 ミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(0.314g, 1.64mmo1)を加えて終夜攪拌した。1N-水酸化ナトリウム水溶液に加えて酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1で溶出)で精製することによりN-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カル
- 20 ボキサミド(0.384g, 83%)を得た。

融点:203~204℃

実施例139

N- (3-ピペリジニル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成 実施例138で得たN- (1-ベンジルピペリジン-3-イル) -1H-インダ 25 ゾール-5-カルボキサミド (0.357g, 1.06mmol) のエタノール (10ml) 懸濁液に、ギ酸アンモニウム (0.363g)、10%Pd-C (0.074g) を加えて、加熱還流して4時間攪拌した。溶液をセライト濾過した後、濾液より溶媒を留去することにより固体を得た。得られた固体を酢酸エチルに懸濁して攪拌洗浄し、濾取、減圧下にて乾燥することにより、N- (3-

101

融点:265~266℃

実施例140

5 N-(1-メチルピペリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例139で得たN-(3-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド(0.100g, 0.409mmol)、パラホルムアルデヒド(0.101g, 3.34mmol)のメタノール(3ml)懸濁液に酢酸(0.12

- 10 m1, 2.1 mmo1) を加えて15分攪拌した後氷冷し、シアノ水素化ホウ素 ナトリウム(0.128g, 2.04mmo1)を加え、徐々に室温にして終夜攪 拌した。1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、溶媒を減圧留去して乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/30%-アンモニア 水=100/10/1で溶出)で精製した。酢酸エチルを加えることにより固体を
- 15 析出し、懸濁液を攪拌洗浄し、濾取、減圧下にて乾燥することによりN-(1-メチルピペリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-5-カルボキサミド(0.0.718g, 68%)を得た。

融点:228~229℃

実施例141

N- (1-ブチルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25 MS: m/z = 301 (M+1)

実施例142

N-[1-(シクロヘキシルメチル) ピペリジン<math>-3-4ル] -1H-4ンダゾ -ル-5-カルボキサミド

MS : m/z = 341 (M+1)

実施例143

N- (1-イソプロピルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カ ルボキサミド

102

MS : m/z = 287 (M+1)

5 実施例144

N- (1-シクロブチルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カ ルボキサミド

MS : m/z = 299 (M+1)

実施例145

10 N- (1-シクロペンチルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 3 1 3 (M+1)

実施例146

N- (1-シクロヘキシルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-

15 カルボキサミド

MS : m/z = 3 2 7 (M+1)

実施例147

25

N- (1-ベンジルアゼパン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキ サミドの合成

20 (a) 3-アミノ-2-アゼパノンの合成

DLーリシン (3.0g, 20.5 mm o 1) のキシレン (270 m 1) 懸濁 液に、室温にてヘキサメチルジシラザン (30 m 1)、塩化トリメチルシラン (数滴)を加えた後に、140 Cにて48 時間反応させた。反応混合物を冷却後、エタノール (600 m 1) に注いだ後に、濃縮した。得られた残査をクロロホルムに懸濁させた後に、濾過、濃縮を行い、3-rミノー2-rゼパノン (1.59g, 60%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1. 08-1. 36 (2H, m), 1. 51 -1. 84 (6H, m), 3. 00-3. 12 (2H, m), 3. 95-3. 9 6 (1H, m), 7. 56 (1H, br s).

(b) 3-(トリチルアミノ)-2-アゼパノンの合成

3-アミノー2-アゼパノン(1.46g,11.4mmol)のクロロホルム(44ml)溶液に、室温にてトリエチルアミン(1.75ml,12.6mmol)、および塩化トリフェニルメチル(3.50g,12.6mmol)を加え、

103

- 5 室温にて終夜攪拌した。反応混合物を水に注いだ後に、クロロホルムで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を 減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホル ム/酢酸エチルで溶出)で精製をすることにより、3-(トリチルアミノ)-2 -アゼパノン(2.93g,69%)を得た。
- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0. 98-1. 36 (4H, m), 1. 48
 -1. 54 (2H, m), 2. 63-2. 81 (2H, m), 3. 22 (1H, m), 3. 95-3. 96 (1H, m), 7. 16-7. 49 (15H, m),
 7. 51-7. 52 (1H, m).
 - (c) 1-ベンジルー3-(トリチルアミノ)-2-アゼパノンの合成
- 15 3-(トリチルアミノ) -2-アゼパノン(2.85g, 7.69mmol)のテトラヒドロフラン(30ml) 懸濁液に、0℃において60%-水素化ナトリウム(462mg, 11.6mmol)を加えた後に、室温において30分間攪拌した。次いで、臭化ベンジル(1.0ml, 8.41mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を室温において3分間かけて滴下し、更にヨウ化テトラーn-ブチ
- 20 ルアンモニウム(57mg, 0.15mmol)を加え、室温にて6時間攪拌した。 反応混合物を氷水浴で冷やし、tーブタノール(0.7ml)と水(1ml)を 0℃で加えた。更に水に注いだ後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩 水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得ら れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーヘキサン/クロロホルム
- 25 で溶出)で精製をすることにより、1-ベンジル-3-(トリチルアミノ)-2-アゼパノン(2.22g,63%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) : 1. 05 (1H, m), 1. 22-1. 44 (4H, m), 1. 59-1. 65 (2H, m), 2. 85-3. 02 (2H, m), 3. 41-3. 45 (1H, m), 3. 97 (1H, d, J=5. 9H)

z), 4. 00 (1H, d, J=15.0Hz), 4. 60 (1H, d, J=14. 7Hz), 6. 96-6. 99 (2H, m), 7. 18-7. 41 (18H, m).

104

- (d) 1 ーベンジルーNートリチルー3-アゼパンアミンの合成
- 5 1ーベンジルー3ー(トリチルアミノ)ー2ーアゼパノン(425mg, 0.9 22mmol)のテトラヒドロフラン(11ml)溶液を、室温にて水素化リチウムアルミニウム(140mg, 3.69mmol)のテトラヒドロフラン(22ml)懸濁液に滴下し、30分間攪拌した後に、3時間還流させた。反応混合物を冷却後、氷冷下において水(0.14ml)、2Nー水酸化ナトリウム水溶
- 10 液 (0.3m1)、水 (0.14m1) を加えた。混合物を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶出)で精製をすることにより、1-ベンジル-N-トリチル-3-アゼパンアミン(319mg,78%)を得た。
- $^{1}H-NMR (DMSO-d_{6}): 1.22-1.65 (7H, m), 2.08$ 15-2.23 (2H, m), 2.43-2.50 (1H, m), 2.59 (2H, br s), 3.17 (1H, d, J=13.6Hz), 3.24 (1H, d, J=13.6Hz), 7.12-7.27 (14H, m), 7.44 (6H, m).
 - (e) 1 ーベンジルー3 ーアゼパンアミンの合成

ゼパンアミン(100mg, 73%)を得た。

- 20 1ーベンジルーNートリチルー3ーアゼパンアミン(300mg, 0.672 mmol)の塩化メチレン(7ml)溶液に、氷冷下においてギ酸(0.25 ml, 6.63mmol)を滴下し、氷冷下で3.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、残査をエーテルで希釈し、1Nー塩酸で洗浄した。抽出後、水層に1 Nー水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下において加え塩基性とし、クロロホルムで25 抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して1ーベンジルー3ーア
 - $^{1}H-NMR (DMSO-d_{6}): 1.26-1.60 (5H, m), 1.70$ -1.74 (1H, m), 2.28 (1H, dd, J=8.1, 13.0Hz), 2.68 (1H, dd, J=4.0, 13.0Hz), 2.77-2.86 (1

H, m), 3. 25 (2H, br), 3. 57 (1H, d, J=15. 2Hz),
3. 62 (1H, d, J=15. 4Hz), 7. 18-7. 31 (5H, m).

105

(f) N- (1-ベンジルアゼパン-3-イル)-1 H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

MS : m/z = 349 (M+1)

実施例148

- 10 Nーアゼパン-3-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成 実施例147で得たN-(1-ベンジルアゼパン-3-イル)-1H-インダ ゾール-5-カルボキサミド(494mg, 1. 42mmol)のエタノール (28ml)溶液中に、室温にてギ酸アンモニウム(716mg, 11. 4 mmol)、10%パラジウムカーボン(50%含水物, 100mg)を加え、
- 15 加熱還流下 5 時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除き、ろ液の溶媒を減圧留 去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタ ノール/アンモニア水=10/1/0. 1 で溶出)で精製することにより、N-アゼパン-3-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド(267 mg, 73%)を得た。
- 20 MS: m/z = 259 (M+1)

実施例99の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例149~実施例1 54の化合物を合成した。ただし、実施例148で得たN-アゼパン-3-イル -1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例149

25 N- (1-メチルアゼパン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサ ミド

MS : m/z = 273 (M+1)

実施例150

N- (1-ブチルアゼパン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサ

ミド

MS : m/z = 315 (M+1)

実施例151

N-(1-イソプロピルアゼパン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カル

5 ボキサミド

MS : m/z = 301 (M+1)

実施例152

N- (1-シクロブチルアゼパン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS: m/z = 313 (M+1)

実施例153

 $N-(1-\nu)$ クロペンチルアゼパン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 327 (M+1)

15 実施例154

N- (1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアゼパン-3-イル) -1H -インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 343 (M+1)

実施例155

- 20 N- (8-ベンジル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクター3-イル) 1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成
 - (a) 8ーベンジルー8ーアザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーオン オキシムの合成

8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン(538

25 mg, 2.50mmol)のエタノール(5ml)溶液に、室温にて50%ーヒドロキシルアミン水溶液(182mg, 2.76mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶出)で精製することにより、8-ベンジルー8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン オキシム(51

6 mg, 90%) を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 49-1. 69 (2H, m), 2. 04-2. 25 (4H, m), 2. 59 (1H, dd, J=3. 3, 14. 9 Hz), 2. 98 (1H, d, J=15. 4Hz), 3. 35 (2H, m), 3.

5 65 (2H, s), 7. 23-7. 41 (6H, m).

(b) 8ーベンジルー8ーアザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーアミン の合成

水素化リチウムアルミニウム(152 m g, 4.01 m m o 1)のテトラヒドロフラン(3 m 1)懸濁液に、室温にて8 -ベンジル-8 -アザビシクロ[3.

- 10 2.1] オクタン-3-オン オキシム(230mg, 0.999mmol)の テトラヒドロフラン(4ml)懸濁液を滴下し、8時間還流した。反応液を氷水 浴で冷却し、水(0.2ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(0.4ml)、 水(0.2ml)の順で加えて攪拌した。次に、混合物を濾過し、濾液の溶媒を 留去することにより、少量の不純物を含む8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.
- 15 2.1] オクタン-3-アミン(246mg) を得た。
 - (c) N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクター3-イル) -1 H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-アミンを用い、 実施例45の方法に準じて反応を行ない、N-(8-ベンジル-8-アザビシク

20 ロ[3.2.1] オクター3ーイル) - 1 H-インダゾール-5-カルボキサミドを得た。

MS : m/z = 361 (M+1)

実施例148の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例156の化合物を 合成した。ただし、実施例155で得たN-(8-ベンジル-8-アザビシクロ

25 [3, 2, 1] オクター3ーイル)-1 Hーインダゾールー5ーカルボキサミド を原料に用いた。

実施例156

N-(8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター3ーイル) <math>-1H-インダゾー ルー5-カルボキサミド

MS : m/z = 271 (M+1)

実施例45の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例157の化合物を合成 した。

実施例157

5 N- (1-r) アザビシクロ [2, 2, 2] オクター3-7ル) -1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 271 (M+1)

バメート(2.81g,60%)を得た。

実施例158

t r a n s - t e r t - ブチルー4 - [(1 H - インダゾールー5 - イルカルボ 10 ニル) アミノ]シクロヘキシルカルバメートの合成

trans-1, 4-ジアミノシクロヘキサン (5.0g, 43.8 mmol)のクロロホルム (100ml)溶液に、室温にてジーtertーブチ 15 ルジカーボネート (4.78g, 21.9mmol)のクロロホルム (75 ml)溶液を加え、1.5時間撹拌した。反応液を濃縮した後に、塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=90/10/1で溶 20 出)で精製し、trans-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカル

(b) trans-tert-ブチルー4-[(1H-インダゾールー5-イルカルボニル) アミノ]シクロヘキシルカルバメートの合成

参考例1で得た1H-インダゾール-5-カルボン酸(200mg, 1.23 25 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液中に、transーtertーブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメート(317mg, 1.48mmol)、トリエチルアミン(0.172ml, 1.23mmol)、1ーエチル-3-(3'ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(355mg, 1.85mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(200

mg, 1.48 mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を50 \mathbb{C} で1時間加温した後、0 \mathbb{C} で水を加えた。生じた固体を濾過後、減圧乾燥し t rans-tert-ブチルー4-[(1H-インダゾールー5-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキシルカルバメート(435mg, 98%)を得た。

109

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 18-1. 44 (6H, m), 1. 36 (9H, s), 1. 82 (4H, m), 7. 54 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 81 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 17 (1H, s), 8. 19 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 29 (1H, s).
 実施例159
- 10 N- (4-Tミノシクロヘキシル) 1 H-インダゾール-5 カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の合成

実施例158で得たt rans-t e rt - ブチル-4 - [(1H - インダゾール-5 - イルカルボニル)アミノ]シクロヘキシルカルバメート(420 mg,1.17 mmol)にトリフルオロ酢酸(6.0 ml)を加え、室温にて1 時間

- 15 攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、その濃縮残渣にエタノール (10 ml) を加え、リパルプ洗浄した。これを濾過後、減圧乾燥し、Nー (4ーアミノシクロヘキシル) -1 H-インダゾール-5-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (363 mg, 83%)を得た。
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 44 (4H, m), 1. 96 (4 20 H, m), 3. 00 (1H, m), 3. 73 (1H, m), 7. 56 (1 H, d, J=8. 9Hz), 7. 80 (2H, m), 8. 19 (1H, s), 8. 28 (1H, d, J=7. 7Hz), 8. 30 (1H, s), 13. 2 7 (1H, s).

- 25 N- (4-オキソシクロヘキシル) -1 H-インダゾール-5-カルボキサミド の合成
 - (a) tert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメートの合成トランス-4-アミノシクロヘキサノール (8.06g,70.0mmol)の <math>t-ブタノール懸濁液 (122.5ml) に、室温において水酸化ナトリウム

(2.91g,72.8 mmol)の水溶液(52.5 ml)を加えた後に、ジー t ーブチル ジカルボネート(15.9g,72.9 mmol)を加え、室温において 終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、nーヘキサンで抽出した。懸濁した有機 層を濾過後、乾燥し、tertーブチル 4ーヒドロキシシクロヘキシルカルバ メート(2.70g)を白色固体として得た。また、水槽を1N-塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチルで溶出)で精製をすることにより、tertーブチル 4ーヒドロキシシクロヘキシルカルバメート(11.3g)(併せて 14.0g,93%)を得た。

 $^{1}H-NMR (DMSO-d_{6}): 1.06-1.20 (4H, m), 1.35$ (9H, s), 1.69-1.76 (4H, m), 3.12-3.31 (2H, m), 4.48 (1H, s), 6.64 (1H, d, J=7.5Hz).

- (b) tertーブチル 4-オキソシクロヘキシルカルバメートの合成
- 塩化オキサリル(1.7ml,19.5mmol)の塩化メチレン溶液(30ml)に、-60℃でジメチルスルホキシド(2.0ml,28.2mmol)の塩化メチレン溶液(6ml)を10分間かけて滴下し、更に-60℃において10分間攪拌した。次いでtert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート(2.56g,11.9mmol)の塩化メチレン溶液(140
- 20 m1)を35分間かけて滴下し、−60℃において40分間攪拌した。トリエチルアミン(8.4m1,60.3mmo1)を−60℃において加えた後に、室温まで自然に昇温した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
- 25 グラフィー(クロロホルム/酢酸エチルで溶出)で精製をすることにより、 tertーブチル 4ーオキソシクロヘキシルカルバメート(2.23g,87%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆): 1. 06-1. 20 (4H, m), 1. 35 (9H, s), 1. 69-1. 76 (4H, m), 3. 12-3. 31 (2H,

m), 4. 48 (1H, s), 6. 64 (1H, d, J=7.5Hz).

111

PCT/JP02/05609

(c) 4-アミノシクロヘキサノンの合成

tertーブチル 4ーオキソシクロヘキシルカルバメート(1.00g, 4.69mmol)の塩化メチレン(47ml)溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (4.3ml, 55.8mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を1Nー水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルとクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、少量の不純物を含む4ーアミノシクロヘキサノン(378mg)を得た。

10 (d) N- (4-オキソシクロヘキシル) -1 H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

4-アミノシクロヘキサノンを用いて、実施例45の方法に準じて反応を行い、N-(4-オキソシクロヘキシル)-1 H-インダゾール-5-カルボキサミドを得た。

15 MS: m/z = 258 (M+1)

実施例161

WO 02/100833

N-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例160で得たN-(4-オキソシクロヘキシル)-1H-インダゾール 20 -5-カルボキサミド(40.0mg, 0.155mmol)のメタノール(1.2ml)溶液に酢酸(0.096ml)を添加し、室温で30分間保温した。この溶液に40%メチルアミン水溶液(60.0mg, 0.777mmol)を加え室温でさらに2時間保温した。 次にシアノ水素化ほう素ナトリウム(48.7mg, 0.777mmol)のメタノール(0.6ml)溶液を滴下し、さらに室温で22時間保温攪拌した。 反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(0.8ml)を加えて室温で保温攪拌した後、濃縮乾固して得られた粗生成物残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=10/1/0.1で溶出)で精製することにより、N-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド(低極性側の

異性体) (12.2 mg, 29%) 及びN-[4-(メチルアミノ) シクロヘキシル] -1 H-インダゾール-5-カルボキサミド(高極性側の異性体)(28.3 mg, 67%)を得た。

両異性体ともにMS: m/z = 273 (M+1)。

5 実施例9の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例162~実施例17 0の化合物を合成した。ただし、実施例159で得たtrans-N-(4-アミノシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド トリフルオロアセテートを原料に用いた。

実施例162

MS: m/z = 287 (M+1)

実施例163

trans-N-[4-(ブチルアミノ) シクロヘキシル] -1H-インダゾー

15 ルー5ーカルボキサミド

MS : m/z = 315 (M+1)

実施例164

20 MS: m/z = 301 (M+1)

実施例165

 $\operatorname{trans} - \operatorname{N-} \left[4 - \left(\frac{1}{2} \right) \operatorname{DP} \operatorname{DP} \operatorname{NP} \left(\frac{1}{2} \right) \right] - \operatorname{1H} \operatorname{H-} \operatorname{H-}$

MS : m/z = 313 (M+1)

25 実施例166

 $\operatorname{trans-N-}[4-(シクロペンチルアミノ) シクロヘキシル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド$

MS : m/z = 327 (M+1)

trans-N-[4-(シクロヘキシルアミノ) シクロヘキシル] -1H-インダゾールー5-カルボキサミド

113

MS : m/z = 341 (M+1)

実施例168

trans-N-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シク 5 ロヘキシル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 343 (M+1)

実施例169

 $trans-N-(4-\{[2-(ベンジルオキシ) エチル] アミノ} シクロヘ$

10 キシル) -1 H - インダゾール-5 - カルボキサミド

MS : m/z = 393 (M+1)

実施例170

trans-N-(4-ピペリジン-1-イルシクロヘキシル)-1H-インダ ゾールー5ーカルボキサミド

15 MS: m/z = 327 (M+1)

実施例161の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例171~172 の化合物を合成した。

実施例171

20 カルボキサミド

(極性の異なる2種の異性体)

両異性体ともにMS: m/z = 299 (M+1)。

実施例172

N- (4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-

25カルボキサミド

(極性の異なる2種の異性体)

両異性体ともにMS:m/z=313 (M+1)。

実施例138の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例173の化合物 を合成した。ただし、4-({[(ベンジルオキシ)カルボニル] アミノ}メチ

ル)シクロヘキサンカルボン酸を原料に用いた。

実施例173

 $t r a n s - ベンジル {4 - [(1 H - インダゾール - 5 - イルカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} メチルカーバメート$

- 5 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 0.92-1.05 (2H, m), 1. 25-1.43 (3H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.82-1. 91 (2H, m), 2.88 (2H, d, J=6.3Hz), 3.68-3.8 0 (1H, m), 5.01 (2H, s), 7.28-7.40 (6H, m), 7.54 (1H, d, J=8.6Hz), 7.84 (1H, dd, J=1.5, 8.
- 10 6 Hz), 8.18 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, br), 8.31 (1H, s), 13.24 (1H, br).

実施例139の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例174の化合物を合成した。ただし、実施例173で得たtrans-ベンジル $\{4-$ [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキシル $\}$ メチルカーバメ

15 ートを原料に用いた。

実施例174

 $\operatorname{trans-N-}[4-(\operatorname{\it P}{}^{\rm z}\operatorname{\it J}{}^{\rm y}\operatorname{\it F}\operatorname{\it N})]$ $\operatorname{\it D}{}^{\rm p}\operatorname{\it D}\operatorname{\it P}\operatorname{\it D}\operatorname{\it N}$ $\operatorname{\it P}\operatorname{\it I}\operatorname{\it H}\operatorname{\it H}\operatorname{\it I}\operatorname{\it V}\operatorname{\it F}\operatorname{\it V}$ $\operatorname{\it I}\operatorname{\it I}\operatorname{\it P}\operatorname{\it I}\operatorname{\it I}\operatorname$

融点:259~261℃

20 実施例99の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例175〜実施例183の化合物を合成した。ただし、実施例174で得たtransーNー[4ー(アミノメチル)シクロヘキシル]ー1Hーインダゾールー5ーカルボキサミドを原料に用いた。

実施例175

25 $t r a n s - N - \{4 - [(ジメチルアミノ) メチル] シクロヘキシル\} - 1 H - インダゾール - 5 - カルボキサミド$

 $MS : m/z = 3 \ 0 \ 1 \ (M+1)$

実施例176

 $trans-N-\{4-[(ブチルアミノ) メチル] シクロヘキシル\-1H-$

115

PCT/JP02/05609

インダゾールー5-カルボキサミド

MS: m/z = 329 (M+1)

実施例177

WO 02/100833

5 1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 315 (M+1)

実施例178

 $t r a n s - N - \{4 - [(シクロブチルアミノ) メチル] シクロヘキシル \} - 1 H - インダゾール - 5 - カルボキサミド$

10 MS: m/z = 327 (M+1)

実施例179

MS : m/z = 381 (M+1)

15 実施例180

 $t r a n s - N - \{4 - [(シクロペンチルアミノ) メチル] シクロヘキシル\}$ -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 341 (M+1)

実施例181

20 $t r a n s - N - \{4 - [(シクロヘキシルアミノ) メチル] シクロヘキシル \} - 1 H - インダゾール - 5 - カルボキサミド$

MS : m/z = 355 (M+1)

実施例182

 $trans-N-\{4-[(F)+F)+F-2H-PF-4-4\mu F>1\}$

25 チル〕シクロヘキシル - 1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 357 (M+1)

実施例183

 $\operatorname{trans} - \operatorname{N-} \left[4 - \left(\operatorname{\mathcal{L}} \operatorname{\mathcal{C}} \operatorname{\mathcal{I}} \operatorname{\mathcal{I}} \right) \operatorname{\mathcal{I}} - 1 - \operatorname{\mathcal{I}} \operatorname{\mathcal{I}} \operatorname{\mathcal{I}} \operatorname{\mathcal{I}} \right) > \operatorname{\mathcal{I}} \operatorname{$

MS : m/z = 341 (M+1)

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例184~実施例18 6の化合物を合成した。

実施例184

5 trans-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1 H-インダゾール-5 - カルボキサミド

MS : m/z = 260 (M+1)

実施例185

N- (4-メチルシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS: m/z = 258 (M+1)

実施例186

メチル 4- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘ キサンカルボキシレート

MS : m/z = 302 (M+1)

15 実施例187

N- (4-ヒドロキシメチルシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カル ボキサミドの合成

実施例186で得たメチル 4-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレート(<math>30.0mg, 0.0951

- 20 mmol)のテトラヒドロフラン(3.0ml)溶液に室温で水素化ほう素リチウム(10.0mg, 0.459mmol)を添加し、加熱還流下2時間保温攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(0.8ml)を加えて室温で保温攪拌した後、濃縮乾固して得られた粗生成物残渣をメタノール(3.0ml)中でさらに加熱還流下1時間保温攪拌した。濃縮乾固してシリカゲルカラムクロ
- 25 マトグラフィー(クロコホルム/メタノール=20/1で溶出)で精製することにより、N-(4-ヒドロキシメチルシクロへキシル)-1H-インダゾールー5-カルボキサミド(23.5 mg, 91%)を得た。

MS : m/z = 274 (M+1)

tert-ブチルー3-[(1H-インダゾールー5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキシルカーバメートの合成

117

(a) tertーブチル 3-アミノシクロヘキサンカーバメートの合成

1,3-ジアミノシクロヘキサン(15.0g, 131mmol)のクロロホル 5 ム(300ml) 溶液にジーtertーブチルジカーボネート(14.3g, 6 5.5mmol)のクロロホルム(210ml)溶液を滴下した後室温で終夜攪拌した。反応終了後、沈殿物を除去した。濾液より溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶出)で精製することによりtertーブチル 3-アミノシクロヘキサンカーバメート(13.0g,収 292%)を得た。

(b) tert-ブチルー3-[(1H-インダゾールー5-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキシルカーバメートの合成

実施例138(e)の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、tertーブチル 3-アミノシクロヘキサンカーバメートを原料に用い

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1.10 (4H, m), 1.72 (4H, m), 1.94 (1H, m), 3.79 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.83 (1H, d, J=7.1Hz), 8.17 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=7.9Hz), 8.31 (1H, s), 13.23 (1H, s).

実施例189

15

20

た。

N-(3-アミノシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド の合成

実施例188で得たtertーブチルー3ー[(1Hーインダゾールー5ーイ25 ルカルボニル)アミノ]シクロヘキシルカーバメート(3.0g,8.3 mmol)をジクロロメタン(32ml)に懸濁し、トリフルオロ酢酸(30ml)を滴下した後、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し、トルエンとエタノールで共沸することによりトリフルオロ酢酸をできるだけ除去した。濃縮残渣水(10ml)に溶かした後、飽和重曹水(50ml)を加え室温で2時間

攪拌した後、生成した沈殿を濾取した。濾上物を水洗浄、減圧下乾燥することによりN-(3-rミノシクロヘキシル) -1H-Tンダゾール-5-カルボキサミド (2.2g, 収率9.9%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.14 (4H, m), 1.76 (3 5 H, m), 1.96 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.80 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7. 54 (1H, d, J=8.8Hz), 7.83 (1H, dd, J=1.5, 8. 8Hz), 8.25 (1H, d, J=7.9Hz), 8.31 (1H, s). 実施例140の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例190~193の

10 化合物を合成した。ただし、実施例 189 で得たN-[3-(アミノメチル)] シクロヘキシル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。 実施例 <math>190

N-[3-(ジメチルアミノ)]シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

15 融点:225~226℃

実施例191

N-[3-(イソプロピルアミノ)]シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点:222~223℃

20 実施例192

N-[3-(ブチルアミノ)]シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点:216~218℃

実施例193

25 N-[3-(シクロブチルアミノ)]シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点:247~249℃

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例194の化合物を合成した。

実施例194

メチル 3- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘ キサンカルボキシレート

MS : m/z = 3 0 2 (M+1)

5 実施例187の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例195の化合物を 合成した。ただし、実施例194で得たメチル 3-[(1H-インダゾールー 5-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレートを原料に用いた。 実施例195

N-[3-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-

10 カルボキサミド

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例196

N一 $\{3-[(ジベンジルアミノ) メチル] シクロヘキシル<math>\}-1$ H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

15 (a) 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸の合成

3-アミノシクロヘキサンカルボン酸(1.005g, 7.02mmo1)の2N - 水酸化ナトリウム水溶液(14m1, 28mmo1)、1,4-ジオキサン(15m1)溶液を水浴で冷却し、ジーtert-ブチルジカーボネート(3.

- 20 $25 \, \mathrm{m} \, 1$, $14.1 \, \mathrm{mmo} \, 1$) を加えて終夜攪拌した。溶液を水で希釈してジェチルエーテルで洗浄し、水層に $1 \, \mathrm{N}$ -塩酸を加えて $\, \mathrm{p} \, \mathrm{H} \, 6 \sim 7 \, \mathrm{e}$ した後に、 $\, 5 \, \%$ -硫酸水素カリウム水溶液を加えて $\, \mathrm{p} \, \mathrm{H} \, 2 \sim 3 \, \mathrm{e}$ した。酢酸エチルで $\, 3 \, \mathrm{e}$ 回抽出し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより $\, 3 \, \mathrm{e} \, \mathrm{e} \, \mathrm{e} \, \mathrm{f} \, \mathrm{f} \, \mathrm{e} \, \mathrm{f} \, \mathrm{f} \, \mathrm{f} \, \mathrm{e} \, \mathrm{f} \, \mathrm{f$
- 25 ボン酸(1.587g, 93%)を得た。
 - (b) tertーブチル 3-[(ジベンジルアミノ) カルボニル] シクロへ キサンカーバメートの合成
 - 3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (0.502g, 2.06 mm o 1) のジクロロメタン <math>(7m1) 溶液にジベンジ

WO 02/100833

15

ルアミン(0.448g, 2.27mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液、1ーヒドロキシベンズトリアゾール(0.337g, 2.49mmol)、1ーエチルー3ー(3'ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(0.477g, 2.49mmol)を加えて終夜攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、5%一硫酸水素カリウム水溶液(2回)、飽和重曹水(2回)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル=20/1で溶出)で精製することにより、tertーブチル 3ー[(ジベンジルアミノ)カルボニル]シクロヘキサンカーバメート(0.796g, 91%)を得た。

10 (c) 3-アミノーN, N-ジベンジルシクロヘキサンカルボキサミド・一塩 酸塩の合成

tertーブチル 3-[(ジベンジルアミノ) カルボニル]シクロヘキサンカーバメート(0.749g, 1.773mmol)のテトラヒドロフラン(4.5 ml)溶液に<math>4N-塩酸/(1,4)-ジオキサン溶液(4.5 ml)溶液に4N-塩酸/(1,4)-ジオキサン溶液(4.5 ml)を加えて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後トルエンで置換(2 回)することにより、3-アミノーN, N-ジベンジルシクロヘキサンカルボキサミド・一塩酸塩(0.848g, >99%)を得た。

- (d) 3-[(ジベンジルアミノ)メチル]シクロヘキサンアミンの合成 水素化リチウムアルミニウム(0.337g,8.89mmol)のテトラヒドロ フラン(5ml)懸濁液に3-アミノーN,Nージベンジルシクロヘキサンカル ボキサミド・一塩酸塩(0.848g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を 滴下した後、加熱還流して3時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水(0.33ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(0.66ml)、水(1.0ml)の順 に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液より溶媒を減圧留去し、エタノール(1回)、トルエン(2回)で置換した後、減圧乾燥することにより、3-[(ジベンジルアミノ)メチル]シクロヘキサンアミン(0.550g,99%)を得た。
 - (e) N— $\{3-[(ジベンジルアミノ)メチル]シクロヘキシル\}-1H-$ インダゾールー5-カルボキサミドの合成

3- [(ジベンジルアミノ)メチル]シクロヘキサンアミン(0.542g, 1.76mmol)のN,Nージメチルホルムアミド(5ml)溶液に、参考例1で得た1Hーインダゾールー5ーカルボン酸(0.285g, 1.75mmol)、1ーヒドロキシベンズトリアゾール(0.285g, 2.11mmol)、1ーエ5 チルー3ー(3'ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(0.409g, 2.13mmol)を加えて終夜攪拌した。1Nー水酸化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチル(3回)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1で溶出)で精製することによりNー{3-[(ジベンジルアミノ)メ チル]シクロヘキシル}ー1Hーインダゾールー5ーカルボキサミド(0.605g,76%)を得た。

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.52-0.63 (1H, m), 0.75-0.86 (1H, m), 1.13-1.37 (2H, m), 1.69-1.88 (4H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.19 (2H, d,

- 15 J=7.3Hz), 3.49 (4H, s), 3.75-3.87 (1H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.30-7.37 (8H, m), 7.55 (1H, d, J=8.7Hz), 7.84 (1H, dd, J=1.6, 8.7), 8.17 (1H, d, J=7.9Hz), 8.19 (1H, br), 8.31 (1H, s), 13.25 (1H, br).
- 20 実施例139の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例197の化合物を合成した。ただし、実施例196で得たN— ${3-[(ジベンジルアミノ)メチル]シクロヘキシル}-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。$

実施例197

25 N- [3-(アミノメチル)] シクロヘキシル]-1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点:230~231℃

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例198~実施例2 01の化合物を合成した。

実施例198

MS : m/z = 260 (M+1)

5 実施例199

N- (2-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 260 (M+1)

実施例200

10 N- (2-メチルシクロヘキシル) - 1 H-インダゾール-5-カルボキサミド MS: m/z=258 (M+1)

実施例201

cisーエチル 2- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレート

15 MS: m/z = 3.1.6 (M+1)

実施例187の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例202の化合物を合成した。ただし、実施例201で得たc is -エチル 2- [(1H-インダ ゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレートを原料に用いた。

20 実施例202

c i s -N-[2-(ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] <math>-1H-インダゾー ルー5-カルボキサミド

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例203の化合物を 25 成した。

実施例203

 $\operatorname{trans} - \operatorname{x} = \operatorname{Trans} - \operatorname{x} = \operatorname{trans} - \operatorname{x} = \operatorname$

MS: m/z = 3 1 6 (M+1)

実施例187の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例204の化合物を合成した。ただし、実施例203で得たtransーエチル 2-[(1Hーインダゾールー5ーイルカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレートを原料に用いた。

5 実施例204

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例205の化合物を 10 合成した。

実施例205

メチル 1-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘ キサンカルボキシレート

MS : m/z = 302 (M+1)

15 実施例187の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例206の化合物 を合成した。ただし、実施例205で得たメチル 1-[(1H-インダゾール -5-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレートを原料に用いた。

実施例206

20 N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例207

N- (1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3-イル)-1 H-インダゾー 25 ル-5-カルボキサミドの合成

(a) 1ーベンジルー5ーオキソー3ーピロリジンカルボン酸の合成メチル 1ーベンジルー5ーオキソー3ーピロリジンカルボキシレート(2.00g, 8.57mmol)をメタノール(10ml)、テトラヒドロフラン(10ml)の混合溶媒に溶解した後2N水酸化リチウム水溶液(8.6ml)

17.2 mm o 1) を加え20分間加熱還流した。反応終了後、反応液を氷冷し硫酸水素カリウム水溶液により酸性溶液にし、酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層を濃縮しリパルプ洗浄(酢酸エチル/ヘキサン)を行い、乾燥することで1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸(1.83g,97

124

5%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 2. 56 (2H, m), 3. 80 (1H, m), 3. 15 (2H, m), 3. 25 (2H, m), 4. 36 (2H, q, J=8. 6Hz), 7. 27 (5H, m), 12. 61 (1H, s).

10 (b) tert-ブチル 1-ベンジルー5-オキソー3-ピロリジニルカル バメートの合成

1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸(1.00g,4.56mmol)を<math>tert-ブチルアルコール(6ml)に溶かし、トリエチルアミン0.76ml,5.5mmol)を加えた後ジフェニルホスホリルアジド

- 15 (1.38g, 5.02 mm o 1)を t e r t ブチルアルコール (4 m 1)に 溶かした物を加え二時間還流した。反応終了後、反応液を濃縮しトルエンで共沸 することにより t e r t ブチル / へキサンで溶出)で精製することにより t e r t ブチル 1 ベンジル 5 オキソ 3 ピロリジニルカルバメート
- 20 (480mg, 51%)を得た。

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 34 (9H, s), 2. 23 (1H, dd, J=5. 7, 16. 8Hz), 2. 61 (1H, dd, J=8. 6, 16. 8Hz), 3. 01 (1H, dd, J=5. 7, 9. 9Hz), 3. 43 (1H, dd, J=8. 6, 9. 9Hz), 4. 03 (1H, m),

25 4. 36 (2H, s), 7. 30 (6H, m).

 (c) 4-アミノー1-ベンジルー2-ピロリジノン・塩酸塩の合成 tert-ブチル 1-ベンジルー5-オキソー3-ピロリジニルカルバメー ト(480mg, 1.65mmol)をテトラヒドロフラン(6ml)に溶かし、 4N-塩化水素/ジオキサン(6.0ml, 24mmol)を加えた後、室温で

終夜攪拌した。反応終了後、反応液にジエチルエーテル(35m1)を加えたのち30分間室温で攪拌し沈殿を濾取した。ジエチルエーテルで沈殿を洗浄し、乾燥することで4-アミノ-1-ベンジル-2-ピロリジノン・塩酸塩(<math>380mg, 99%)を得た。

- 5 ${}^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 2. 23 (1H, dd, J=4. 0, 1 7. 2Hz),
 - 2. 76 (1H, dd, J=8. 6, 17. 2Hz), 3. 22 (1H, dd, J=4. 0, 10. 8Hz), 3. 53 (1H, dd, J=7. 7, 10. 8Hz), 3. 89 (1H, bs), 4. 30 (1H, d, J=15. 0H
- 10 z), 4. 45 (1H, d, J=15.0Hz), 7. 30 (5H, m), 8. 32 (2H, bs).
 - (d) N- (1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジニル) -1 H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

4-アミノ-1-ベンジル-2-ピロリジン・塩酸塩を用いて、実施例45の

- 15 方法に準じて反応を行ない、N-(1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを得た。
 - $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 2. 74 (1H, dd, J=8.6, 16.8Hz), 3. 17 (1H, dd, J=5.7, 10.2Hz), 3. 5 3 (1H, dd, J=7.3, 10.5Hz), 3. 59 (1H, bs),
- 20 4. 36 (1H, d, J=15. 0Hz), 4. 53 (1H, d, J=15. 0 Hz), 4. 55 (1H, m), 7. 28 (5H, m), 7. 55 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 82 (1H, dd, J=1. 5, 8. 7Hz), 8. 20 (1H, s), 8. 32 (1H, s), 8. 74 (1H, d, J=6. 6Hz), 13. 26 (1H, s).
- 25 実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例208~実施例2 33の化合物を合成した。

実施例208

N- (2-オキソアゼパン-3-イル) -1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

126

PCT/JP02/05609

MS: m/z = 273 (M+1)

実施例209

WO 02/100833

N-シクロプロピル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 202 (M+1)

5 実施例210

N-シクロブチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 2 1 6 (M+1)

実施例211

N-シクロペンチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS: m/z = 230 (M+1)

実施例212

N-シクロヘキシル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 14-1. 34 (5H, m), 1. 59-1. 81 (5H, m), 3. 77 (1H, m), 7. 53 (1H, d,

15 J=8.8Hz), 7.83 (1H, dd, J=1.5, 8.8Hz), 8. 16-8.18 (2H, m), 8.31 (1H, s), 13.23 (1H, br s).

実施例213

N-シクロヘプチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

20 MS: m/z = 258 (M+1)

実施例214

N-シクロオクチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 272 (M+1)

実施例215

25 N- (1-アダマンチル) - 1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 296 (M+1)

実施例216

N-フェニル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 7.08 (1H, t, J=7.3Hz),

7. 35 (2H, t, J=7. 5Hz), 7. 63 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 79 (2H, d, J=7. 5Hz), 7. 94 (1H, d, J= 8. 8Hz), 8. 26 (1H, s), 8. 47 (1H, s), 10. 2 6 (1H, s), 13. 34 (1H, br s).

127

5 実施例217

N-(2-メチルフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 252 (M+1)

実施例218

N-(3-メチルフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS: m/z = 252 (M+1)

実施例219

 $N-(4-\lambda f)$ $-1H-4\lambda f$ $-1H-4\lambda f$

MS : m/z = 252 (M+1)

実施例220

15 N-(1H-1) $\sqrt{2}$ $\sqrt{2$

MS : m/z = 228 (M+1)

実施例221

 $N - (4, 5 - \Im E F D - 1, 3 - \Im F P J - N - 2 - IN) - 1H - IN J J - IN J - IN$

20 ルー5ーカルボキサミド

MS : m/z = 247 (M+1)

実施例222

N-ベンジル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 252 (M+1)

25 実施例223

N-[2-(トリフルオロメチル) ベンジル] -1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 320 (M+1)

N-[3-(トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 320 (M+1)

実施例225

5 N- [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カル ボキサミド

MS : m/z = 320 (M+1)

実施例226

N-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-インダゾール-5-カ

10 ルボキサミド

MS : m/z = 3 3 6 (M+1)

実施例227

N-[3-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カ ルボキサミド

15 MS: m/z = 336 (M+1)

実施例228

N- [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カ ルボキサミド

MS: m/z = 336 (M+1)

20 実施例 2 2 9

N- [4-(ジメチルアミノ) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 295 (M+1)

実施例230

25 N- [4-(アミノスルホニル) ベンジル]-1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 331 (M+1)

実施例231

N-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-カルボ

キサミド

MS : m/z = 330 (M+1)

実施例232

N-(4-ニトロベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS: m/z = 297 (M+1)

実施例233

メチル 4- { [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] メチル} ベンゾエート

MS : m/z = 3 1 0 (M+1)

10 実施例187の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例234の化合物を合成した。ただし、実施例233で得たメチル 4-{[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル)アミノ]メチル}ベンゾエートを原料に用いた。

実施例234

N-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-カルボ

15 キサミド

MS : m/z = 282 (M+1)

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例235~実施例2 49の化合物を合成した。

実施例235

20 N- (4-tert-ブチルベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 308 (M+1)

実施例236

N-(2, 3-i) N-(2, 3-i) N-(2, 3-i) N-(2, 3-i) N-(2, 3-i)

25 ド

MS : m/z = 3 1 2 (M+1)

実施例 2 3 7

N-(2, 4-i)メトキシベンジル) -1H-1ンダゾール-5-カルボキサミド

130

MS : m/z = 312 (M+1)

実施例 2 3 8

N-(2, 5-ジメトキシベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS: m/z = 312 (M+1)

実施例239

MS : m/z = 3 1 2 (M+1)

10 実施例240

N-(3, 4-ジメトキシベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 312 (M+1)

実施例241

15 N- (3, 5-ジメトキシベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 312 (M+1)

実施例242

N-(2, 3-i)フルオロベンジル) -1H-1ンダゾール-5-カルボキサミ

20 ド

MS : m/z = 288 (M+1)

実施例243

N-(2, 4-i)フルオロベンジル)-1H-1ンダゾール-5-カルボキサミド

25 MS: m/z = 288 (M+1)

実施例244

N-(2, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 288 (M+1)

実施例245

N-(2,6-i)フルオロベンジル)-1H-1ンダゾール-5-カルボキサミド

131

MS: m/z = 288 (M+1)

5 実施例246

N-(3, 4-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 2.88 (M+1)

実施例 2 4 7

10 N-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 288 (M+1)

実施例248

N-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルメチル)-1H-インダ

15 ゾールー5ーカルボキサミド

MS : m/z = 294 (M+1)

実施例249

N-(2-フェニルエチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 266 (M+1)

20 実施例 2 5 0

N- (ピペリジン-4-イルメチル) -1 H-インダゾール-5-カルボキサミド・塩酸塩の合成

- (a) $tert-ブチル 4-\{[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル)アミノ]メチル}ピペリジン-1カルボキシレートの合成$
- 25 実施例 45の方法に準じて反応を行ない、 $tert-ブチル 4-\{[(1H-1) 1] 1]$ デンレー 1 1 アミノ 1 1 アミノ

MS: m/z = 359 (M+1)

(b) N-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-5-カル

ボキサミド・塩酸塩の合成

tertーブチル 4-{[(1H-インダゾールー5-イルカルボニル)アミノ]メチル}ピペリジン-1カルボキシレート(36.0mg,0.100mmol)の1,4-ジオキサン(0.4ml)-酢酸(0.7ml)混合溶液 に室温で4N-塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(0.200mg,0.800mmol)を添加し、室温にて3時間保温攪拌した。反応液にトルエンを加えて室温で保温攪拌した後、生じたスラリーをろ取し、減圧乾燥して得られた粗生成物残渣をメタノール(3.0ml)中でさらに加熱還流下1時間保温攪拌した。濃縮乾固してN-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド・塩酸塩(29.8mg,100%)を得た。

MS : m/z = 259 (M+1)

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例251~実施例2 70の化合物を合成した。

実施例251

15 N- (テトラヒドロー2H-ピランー4-イルメチル) -1H-インダゾールー 5-カルボキサミド

MS : m/z = 260 (M+1)

実施例252

1 Hーインダゾールー 5 ーカルボキサミド

20 MS: m/z = 162 (M+1)

実施例253

N-メチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 176 (M+1)

実施例254

25 Nープロピルー1Hーインダゾールー5ーカルボキサミド

MS: m/z = 204 (M+1)

実施例255

N-(2, 2, 2-h)フルオロエチル) -1H-Aンダゾール-5-カルボキサミド

133

MS : m/z = 244 (M+1)

実施例256

WO 02/100833

N-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-インダゾール-5-カルボ キサミド

5 MS: m/z = 258 (M+1)

実施例257

N-イソプロピル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 204 (M+1)

実施例258

 $10 N-(tert-\overline{\jmath}f)-1H-\overline{\jmath}f$

MS : m/z = 218 (M+1)

実施例259

N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

15 MS: m/z = 234 (M+1)

実施例260

N-イソペンチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ ; 0. 98 (6H, d, J=6. 4Hz), 1. 51-1. 58 (2H, m), 1. 65-1. 77 (1H, m), 3.

20 49-3.56 (2H, m), 6.11 (1H, br s), 7.53 (1 H, d, J=8.8Hz), 7.84 (1H, d, J=8.8Hz), 8.1 6 (1H, s), 8.21 (1H, s), 10.33 (1H, br s).

実施例261

N-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25 MS: m/z = 220 (M+1)

実施例262

N- (3-メトキシプロピル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 234 (M+1)

WO 02/100833

134

PCT/JP02/05609

N-(2-F)

MS : m/z = 206 (M+1)

実施例264

N-[2-(ジメチルアミノ) エチル] -1H-インダゾール-5-カルボキサ

5 ミド

MS : m/z = 233 (M+1)

実施例 2 6 5

N-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] -1H-インダゾール-5-カルボキ サミド

10 MS: m/z = 247 (M+1)

実施例266

N-[2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 247 (M+1)

15 実施例267

N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 259 (M+1)

実施例268

20 N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-1H-インダゾール-5-カルボキ サミド

MS : m/z = 273 (M+1)

実施例269

N-(2-モルフォリン-4-イルエチル)-1H-インダゾール-5-カルボ

25 キサミド

MS : m/z = 275 (M+1)

実施例270

MS : m/z = 364 (M+1)

実施例148の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例271の化合物を合成した。ただし、実施例270で得たN-[2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用い

5 た。

実施例271

N- (2-ピペラジン-1-イルエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキ サミド

MS : m/z = 274 (M+1)

10 実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例272の化合物を合成した。

実施例272

N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル]-1H-インダゾー ルー5-カルボキサミド

15 MS: m/z = 363 (M+1)

実施例 148の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 273 の化合物を合成した。ただし、実施例 272 で得たN-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル]-1 H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

20 実施例273

MS : m/z = 273 (M+1)

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例274~実施例2 25 75の化合物を合成した。

実施例274

N, N-ジメチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 190 (M+1)

N, N-ジプロピル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 246 (M+1)

実施例276

N-(1-フェニルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミ

5 ドの合成

参考例1で得た1Hーインダゾールー5ーカルボン酸(40.0 mg, 0.2 47 mm o 1)のジクロロメタン(2.5 m 1)溶液に二塩化オキサリル(38.7 μ 1, 0.4 44 mm o 1)とN, Nージメチルホルムアミド(約1 μ 1)を加え室温で0.5 時間、さらに加熱還流下2時間保温攪拌した。反応液を濃縮乾

- 10 固して得られた残渣をテトラヒドロフラン(1.5 ml)溶液として、1-フェニルシクロヘキシルアミン(130 mg, 0.742 mm ol)のテトラヒドロフラン(2.0 ml)溶液に滴下し、室温で18時間保温攪拌した。 反応液に5%重炭酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出し、有機相を5%食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 減圧濃縮して得られ
- 15 た組成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール $=50/1\sim30/1$ で溶出)で精製し、N-(1-フェニルシクロヘキシル) -1 H-インダゾール-5-カルボキサミド(62mg, 78%) を得た。

MS : m/z = 320 (M+1)

実施例276の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例277~実施例20 316の化合物を合成した。

実施例277

1, 3-ビス[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサン

MS : m/z = 403 (M+1)

25 実施例 2 7 8

cis-N-(2-アミノシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 259 (M+1)

137

t r a n s - N - (2 - T ミノシクロヘキシル) - 1 H - インダゾール - 5 - カルボキサミド

MS : m/z = 259 (M+1)

実施例280

WO 02/100833

5 N- (1-エチニルシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 268 (M+1)

実施例281

N-(2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS: m/z = 268 (M+1)

実施例282

N-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 268 (M+1)

実施例283

MS : m/z = 268 (M+1)

実施例284

N-[2-(アミノカルボニル)フェニル]-1H-インダゾール-5-カルボ キサミド

20 MS: m/z = 281 (M+1)

実施例285

N-[3-(アミノカルボニル) フェニル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 281 (M+1)

25 実施例286

N-(2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 256 (M+1)

実施例287

N-(3-7)

138

MS : m/z = 256 (M+1)

実施例288

N- (4-フルオロフェニル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 256 (M+1)

5 実施例289

N-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 239 (M+1)

実施例290

Nーピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS: m/z = 239 (M+1)

実施例291

N-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 239 (M+1)

実施例292

15 Nーピリミジンー2ーイルー1 Hーインダゾールー5ーカルボキサミド

S: m/z = 240 (M+1)

実施例293

N- (1 H-1, 2, 4-) アゾール-(3-) -1 H-インダゾール-(5-) -カルボキサミド

20 MS: m/z = 229 (M+1)

実施例294

N- (1H-テトラアゾール-5-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 230 (M+1)

25 実施例295

MS : m/z = 245 (M+1)

N-(1, 3, 4-f アジアゾール-2-f ル) -1H-f ンダゾール-5-カルボキサミド

139

MS : m/z = 246 (M+1)

実施例297

5 N- (1H-ベンズイミダゾール-2-イル) -1H-インダゾール-5-カル ボキサミド

MS: m/z = 278 (M+1)

実施例298

N-(1H-1)

10 ミド

MS : m/z = 278 (M+1)

実施例299

N-(2-メチルベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 266 (M+1)

15 実施例300

N- (3-メチルベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 266 (M+1)

実施例301

N-(4-メチルベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

20 MS: m/z = 266 (M+1)

実施例302

 $N-(2-\lambda)+2$

MS: m/z = 282 (M+1)

実施例303

25 N- (3-メトキシベンジル) - 1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 282 (M+1)

実施例304

N-(4-メトキシベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 282 (M+1)

実施例305

N-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 270 (M+1)

実施例306

5 N-(3-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 270 (M+1)

実施例307

N-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 270 (M+1)

10 実施例308

N-[4-(アミノメチル) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 281 (M+1)

実施例309

15 N-[3-(アミノメチル) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボキサ ミド

MS : m/z = 281 (M+1)

実施例310

1, 4-ビス「(1H-インダゾール-5-イルカルボニル)アミノメチル」ベ

20 ンゼン

MS : m/z = 425 (M+1)

実施例311

1, 3-ビス[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノメチル] ベンゼン

25 MS: m/z = 425 (M+1)

実施例312

N-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 253 (M+1)

N- (ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

141

MS : m/z = 253 (M+1)

実施例314

N- (ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS: m/z = 253 (M+1)

実施例315

MS : m/z = 242 (M+1)

実施例316

10 N- (チエン-2-イルメチル) -1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 258 (M+1)

実施例317

N- (1H-インダゾール-5-イル) ピペリジン-4-スルホンアミドの合成

- (a) ベンジル 4-ブロモ-1-ピペリジンカルボキシレートの合成
- 15 4ーブロモピペリジン・臭化水素酸塩(3.0g, 12.2mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、室温にて1ー{[(ベンジルオキシ)カルボニル]オキシ}ー2,5ーピロリジンジオン(3.20g,12.9mmol)、Nーメチルモルホリン(1.62ml,14.7mmol)、4ーN,Nージメチルアミノピリジン(30mg)を加え、室温にて16時間攪拌し
- 20 た。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N-塩酸水溶液で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶出)で精製し、ベンジル 4-ブロモ-1-ピペリジンカルボキシレート(3.58g,98%)を得た。
- 25 (b) ベンジル 4-(アセチルチオ)-1-ピペリジンカルボキシレートの 合成

ベンジル 4-ブロモー1-ピペリジンカルボキシレート(3.5g, 11.7mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(25ml)溶液に、室温にてチオ硫酸カリウム(1.47g, 12.9mmol)を加え、室温にて16時間、

さらに60℃にて3時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減 圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢 酸エチル=8/1で溶出)で精製し、ベンジル 4-(アセチルチオ)-1-ピ 5 ペリジンカルボキシレート(2.61g,76%)を得た。

142

(c) ベンジル 4- (クロロスルホニル) -1-ピペリジンカルボキシレートの合成

ベンジル 4-(アセチルチオ)-1-ピペリジンカルボキシレート(1.45g,4.94mmol)の塩化メチレン(10ml)と水(40ml)の混合 70 溶液中に、0℃にて塩素ガスを混入させながら4時間攪拌した。有機層を分離した後に、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、ベンジル 4-(クロロスルホニル)-1-ピペリジンカルボキシレート(1.58g,100%)を得た。

(d) 5-ニトロー1ーテトラヒドロー2H-ピランー2ーイルー1H-イン15 ダゾールの合成

5-ニトロインダゾール (20.0g, 123mmol) の塩化メチレン (400ml) 溶液に、室温にて3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (16.8ml, 184mmol)、p-トルエンスルホン酸 (4.22g, 24.5mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液を濃縮した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶 液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1で溶出)で精製し、5-ニトロー1ーテトラヒドロー2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (26.6g,88%)を得た。

(e) 1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾール-525 ーアミンの合成

5-=トロー1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イルー1H-インダゾール (3.69g、14.9mmol)の酢酸エチル (50ml)とエタノール (50ml)の混合溶液に、10%Pd-C (300mg)を加え、常温常圧にて接触還元を行なった。反応終了後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残

WO 02/100833

PCT/JP02/05609

渣を、酢酸エチルに懸濁させた後、析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン(1.79g, 55%)を得た。

1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾールー5ーアミン(1.04g,4.79mmol)とベンジル 4ー(クロロスルホニル)ー1ーピペリジンカルボキシレート(1.5g,4.74mmol)の塩化メチレン(50ml)溶液に、0℃にてトリエチルアミン(0.789ml,5.69mmol)を加え、0℃にて30分間、室温にて15時間撹拌した。反応液を水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製し、ベンジル 4ー{[(1ーテ15トラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾールー5ーイル)アミノ]スルホニル}ー1ーピペリジンカルボキシレート(1.32g,56%)を得た。

- (g) ベンジル 4-[(1H-インダゾール-5-イルアミノ) スルホニル] ピペリジン-1-カルボキシレートの合成
- 20 ベンジル 4-{[(1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾールー5ーイル)アミノ]スルホニル}ー1ーピペリジンカルボキシレート(500mg,1.00mmol)の塩化メチレン(50ml)溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸(5.0ml)を加え、2時間撹拌した。反応液を濃縮した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層25 を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1で溶出)で精製し、ベンジル 4-[(1Hーインダゾールー5ーイルアミノ)スルホニル]ピペリジンー1ーカルボキシレート(317mg,76%)を得た。
 - (h) N-(1H-インダゾール-5-イル)ピペリジン-4-スルホンアミ

ドの合成

ベンジル 4-[(1H-インダゾールー5-イルアミノ) スルホニル] ピペリジンー1-カルボキシレート(250 m g, 0.603 m m o 1)のエタノール(15 m 1)溶液に、室温にてギ酸アンモニウム(250 m g)、10 % - P d / C(50 m g)を加え、1 時間還流した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムとメタノールの混合液に溶解させた後にジエチルエーテルを加えた。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、N-(1H-インダゾール-5-イル) ピペリジンー4-スルホンアミド(116 m g,69%)を得た。

10 融点:120~123℃

実施例318

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

(a) N-(1-ベンジルー4ーピペリジニル)-2,2,2ートリフルオロ 15 -N-メチルアセトアミドの合成

60%-水素化ナトリウム(147mg, 3.67mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)懸濁液に、室温にてN-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド(1.0g, 3.49mmol)を加えて、30分間攪拌した後に、ヨウ化メチル(0.239ml, 3.84

- (b) 1ーベンジルーNーメチルピペリジンー4ーアミンの合成
 Nー(1ーベンジルー4ーピペリジニル) -2, 2, 2ートリフルオローNーメチルアセトアミド(720mg, 2.40mmo1)のメタノール(14m1)と水(2m1)の混合溶液に、室温にて炭酸カリウム(662mg, 4.79mmo1)を加えて、50℃にて1.5時間攪拌した。反応液を濃縮した後

WO 02/100833

に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶媒を減圧留去してして、1ーベンジルー Nーメチルピペリジン-4ーアミン(629mg, 100%)を得た。

(c) N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-メチル-1H-イン5 ダゾール-5-カルボキサミドの合成

参考例1で得た1Hーインダゾールー5ーカルボン酸(281mg, 1.73mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(10ml)溶液中に、1ーベンジルーNーメチルピペリジンー4ーアミン(390mg, 1.91mmol)、トリエチルアミン(0.29ml, 2.08mmol)、1ーエチルー3-(3)

- 10 ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(499mg, 2.60 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(281mg, 2.08mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後に、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホ
- 15 ルム/酢酸エチル→クロロホルム/メタノールで溶出)で精製し、Nー(1ーベンジルピペリジンー4ーイル)-N-メチルー1H-インダブールー5ーカルボキサミド(502mg, 83%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 61 (2H, m), 1. 78 (2H, m), 2. 83 (5H, m), 3. 39 (2H, s), 7. 29 (6

20 H, m), 7. 57 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 78 (1H, s), 8. 12 (1H, s), 13. 22 (1H, s).

実施例319

N-メチル-N-ピペリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例318で得たN-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-メチルー1H-インダゾールー5ーカルボキサミド(435.1mg, 1.25 mmol)のエタノール(10ml)溶液に、室温にてギ酸アンモニウム(400mg)、10%-Pd/C(80mg)を加え、2時間還流した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー(クロロホルム/メタノール(1%-アンモニア水)で溶出)で精製し、Nーメチル-Nーピペリジン-4ーイル-1H-インダゾール-5ーカルボキサミド(247mg,77%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 61 (4H, m), 2. 12 5 (2H, m), 2. 92 (3H, s), 3. 32 (2H, m), 3. 32 (1H, m), 7. 33 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 54 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 78 (1H, s), 8. 13 (1H, s), 13. 23 (1H, s).

実施例320

- 4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成
 (a) 3-(アセチルアミノ)-2-メチルフェニル アセテートの合成
 窒素雰囲気下、室温において3-ニトロ-O-クレゾール(10.0g,65.3mmol)のメタノール(200ml)溶液に、10%Pd-C(1.0g)を加え、常温常圧にて接触還元を行なった。反応終了後、触媒を濾別し、濾液を
 15 減圧濃縮して得られた残渣を、酢酸エチルに溶解させた後、無水酢酸(10.0ml,170mmol)、ピリジン(10.6ml,131mmol)を加え、2時間還流した。反応終了後、反応液を濃縮した後に、ヘキサンを加え、懸濁液を濾過し、減圧下にて乾燥させることにより、3-(アセチルアミノ)-2-メ
- 20 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 96 (3H, s), 2. 04 (3 H, s), 2. 29 (3H, s), 6. 89 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 16 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0Hz), 7. 28 (1H, d, J=8. 0Hz), 9. 39 (1H, s).
 - (b) 1 H-インダゾールー 4 オールの合成

チルフェニル アセテート(12.7g,94%)を得た。

3-(アセチルアミノ) -2-メチルフェニル アセテート(12.0g,5
 7.9mmol)の酢酸エチル(120ml)溶液に、室温にて無水酢酸(16.4ml,174mmol)、テトラブチルアンモニウムブロマイド(933mg,2.90mmol)、酢酸カリウム(11.4g,116mmol)、亜硝酸イソアミル(11.7ml,86.9mmol)を加え、7時間還流した。反応液

を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製した。続いて、メタノール(50m1)に溶解し、室温にて2N-水酸化ナトリウム溶液(47.9m1)を加えて、1時間撹拌した。メタノールを減圧留去して得られた水溶液に塩酸を滴下することでpH=4~5に調製した後に、酢酸で抽出した。有機層を無水硫酸マネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、1H-インダゾールー4ーオール(3.62g,47%)を得た。

- 10 ${}^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 6. 36 (1H, d, J=7. 9 Hz), 6. 92 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 19 (1H, dd, J=7. 9, 7. 9Hz), 8. 01 (1H, s), 10. 00 (1H, s), 12. 85 (1H, br s).
 - (c) 4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成
- 15 1H-インダゾールー4ーオール(200mg, 1.49mmol)のテトラ ヒドロフラン(10ml)溶液に、0℃にてtertーブチル 4ーヒドロキシ ピペリジンー1ーカルボキシレート(300mg, 1.49mmol)、トリフ エニルホスフィン(430mg, 1.64mmol)、40%ージベンジルアゾ ジカルボキシレイトージクロロメタン溶液(0.855ml, 1.79
- 20 mmol)を加え、1時間後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム(30ml)に溶解し、1M-水酸化ナトリウム水溶液(20ml)で洗浄した。再び、クロロホルム(30ml)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。得
- 25 られた混合物をメタノール(2 ml)に溶解し、室温にて 4N 一塩酸 ジオキサン (2 ml)を加えた。 2 時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をメタノール (5 ml)に溶解し、これに 2M 水酸化ナトリウム水溶液を滴下しpH = 1 0 とした。この混合溶液を減圧濃縮乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール= 1 0 / 1 \rightarrow クロロホルム/メタノール/ (1% -

NH3aq) = 10/1で溶出)で精製し、4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール(103mg, 32%)を得た。

融点:162~165℃

実施例321

15

- 5 4- (ピペリジン-3-イルオキシ) -1H-インダゾール
 - (a) tertーブチル 3ーヒドロキシー1ーピペリジンカルボキシレート の合成

3-ヒドロキシピペリジン(3.0g, 29.7mmo1)のジクロロメタン(30m1)溶液に、室温にてジーtertーブチルジカーボネート(5.83

10 g, 26.7 mm o l) のジクロロメタン (10 m l) 溶液を加え、15 時間撹拌した。

反応液を濃縮した後に、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、 0.5M-硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和 食塩水で洗浄した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去 して得られた残渣をヘキサンを加えて結晶化し、濾過・乾燥して、tert-ブ チル 3-ヒドロキシー1-ピペリジンカルボキシレート(5.17g,87%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 46 (9H, s, 1. 99 (2H, m), 3. 34-3. 49 (4H, m), 4. 45 (1H, m).

20 (b) 4-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成 tert-ブチル 3-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレートを用い て、実施例320の方法に準じて反応を行ない、4-(ピペリジン-3-イルオ キシ)-1H-インダゾールを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 67 (1H, m), 1. 94 (3 4. 4. 88 (1H, m), 3. 08 (2H, m), 3. 27 (2H, m), 4. 88 (1H, m), 6. 64 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 12 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 24 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0Hz), 8. 1 9 (1H, s), 8. 73 (1H, br s.), 13. 06 (1H, s). 実施例 3 2 2 4- (アゼパン-4-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

(a) 1 -ベンジルー4 -アゼパノンの合成

1-ベンジルー4-ピペリドン(2.0g, 10.6mmo1)のメタノール(4m1)溶液に、-15℃にてN-メチル-N-ニトロソウレタン(1.39

- 5 m1,10.8mmo1)を-5℃以下を保つように30分間かけて滴下した。この間に、酸化バリウム(65mg,0.423mmo1)を少量ずつ加えた。 -15℃にて終夜撹拌後、濾過して得られた濾液を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加えた。不溶物を濾別した後に、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾
- 10 燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 2/1で溶出)で精製し、1-ベンジル-4-アゼパノン(662 mg, 31%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ ; 1. 84 (2H, m), 2. 54 (2H, m), 2. 60 (2H, m), 2. 73 (4H, s), 3. 65 (2H, s), 7. 25 (5H, m).

(b) 1-ベンジル-4-アゼパノールの合成

15

水素化リチウムアルミニウム(57mg, 1.50mmo1)のジエチルエチルエーテル(5ml)懸濁液に、0℃にて1-ベンジル-4-アゼパノン(610mg, 3.00mmol)のジエチルエーテル(8ml)溶液を加え、1時間20 撹拌した。反応液に、水(0.057ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(0.114ml)、水(0.171ml)を加えた後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1、クロロホルム/メタノール=30/1で溶出)で精製し、1-ベンジル-4-アゼパノール(516mg,84%)を得た。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1. 52-1. 81 (4H, m), 1. 8 7 (1H, m), 1. 96 (1H, m), 2. 44 (1H, m), 2. 53 (1H, m), 2. 77 (1H, m), 2. 87 (1H, m), 3. 67 (2H, m), 4. 08 (1H, m), 7. 28 (5H, m).
 - (c) tertーブチル 4ーヒドロキシアゼパンー1ーカルボキシレートの

合成

1ーベンジルー4ーアゼパノール(450mg, 2.19mmol)のエタノール(10ml)溶液に、ぎ酸アンモニウム(900mg)、10%PdーC(200mg)を加え、1時間還流した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣のジクロロメタン(10ml)溶液に、室温にてジーtertーブチルジカーボネート(0.504ml, 2.19mmol)を加え、19時間撹拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、次いで水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチのル=2/1で溶出)で精製し、tertーブチル 4ーヒドロキシアゼパンー1

10 $\nu = 2/1$ で溶出)で精製し、tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート(333mg, 70%)を得た。

 1 H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.50-1.92 (6H, m), 2.3 9 (1H, s), 3.11-3.42 (4H, m), 3.77 (1H, m). (d) 4- (アゼパン-4-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

15 tertーブチル 4ーヒドロキシアゼパン-1ーカルボキシレートを用いて、 実施例320の方法に準じて反応を行ない、4-(アゼパン-4-イルオキシ)

融点:187~188℃

-1H-インダゾールを得た。

実施例323

(a) trans-2-(4-t) に tran

4-アミノシクロへキサノール・塩酸塩(1.0g,6.59mmol)の水 25 (15ml)溶液に、室温にて炭酸カリウム(1.64g,11.9mmol)、 Nーカルボエトキシフタルイミド(1.59g,7.25mmol)を加え、3 0分間攪拌した。反応液を濾過して得られた濾物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、<math>trans-2-(4-tru)といってキシル)-1H-イソインド-ル-1,3(2H)-ジオン

(823mg, 51%)を得た。

WO 02/100833

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 27 (2H, m), 1. 68 (2H, m), 1. 88 (2H, m), 2. 11 (2H, m), 3. 44 (1H, m), 3. 94 (1H, m),

- 5 4.63 (1H, d, J=4.2Hz), 7.83 (4H, m).
 - (b) cis-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエートの合成

t r a n s - 2 - (4 - E F ロキシシクロヘキシル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオン (359 m g, 1.46 m m o 1) のテトラヒドロフ

- 10 ラン(15ml)溶液に、0℃にてpーニトロ安息香酸(245mg, 1.46 mmol)、トリフェニルホスフィン(422mg, 1.61mmol)、40%-ジエチルアゾジカルボキシレート/トルエン溶液(0.73ml, 1.61 mmol)を加え、0℃にて30分間、続いて室温にて3時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣を、60℃にてエタノール(10ml)とジイソプロピ
- 15 ルエーテル (10ml) の混合溶液に溶解後、放冷し、生じた結晶を減圧濾過し、cis-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドールー2-イル) シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート (427mg,74%)を得た。(427mg、74%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 66 (2H, m), 1. 80 (2

- 20 H, m), 2.05 (2H, m), 2.54 (2H, m), 4.18 (1 H, m), 5.23 (1H, m),
 - 7. 85 (4H, m), 8. 31 (2H, d, J=9.0Hz), 8. 40 (2H, d, J=9.0Hz).
- (c) cis-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインド-
- 25 ルー1,3(2H)-ジオンの合成

c i s -4- (1, 3-ジオキソー1, 3-ジヒドロー2H-イソインドール -2-イル)シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート(2. 0g, 5. 07 mm o l)のメタノール(4 0 m l)とテトラヒドロフラン(4 0 m l)の混合 懸濁液に、0 Cにて 2 8 % - ナトリウムメトキシド(1. 0 4 m l, 5. 0 7

WO 02/100833

5

10

152

mmo1)を加え、0℃にて30分間、続いて室温にて3.5時間攪拌した。反応液に0.5M-硫酸水素カリウム水溶液を加え、pH=4とした後に、溶媒を減圧留去した。残渣を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、cis-2-(4-2)とドロキシシクロヘキシル)-1H-4インドール-1, 3 (2H) -ジオン(932mg, 75%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 42 (2H, m), 1. 48 (2H, m), 1. 73 (2H, m), 2. 50 (2H, m), 3. 85 (1H, m), 3. 96 (1H, m),

4. 38 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 82 (4H, m).

(d) t r a n s - 4 - (1 H - インダゾール - 4 - イルオキシ) ーシクロヘキサンアミンの合成

実施例320(b)で得た1H-インダゾール-4-オール(131mg, 0.

- 15 977mmol)のテトラヒドロフラン (10ml)溶液に、0℃にてcis-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドールー1,3(2H)-ジオン (215mg,0.879mmol)、トリフェニルホスフィン (283mg,1.07mmol)、40%-ジベンジルアブジカルボキシレイトージクロロメタン溶液(0.672ml,1.17mmol)を滴下、30分
- 20 後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム(50ml)に溶解し、1M-水酸化ナトリウム水溶液(20ml)で洗浄した。再び、クロロホルム(20ml)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。得られた混合物に、室温にて
- 25 30% メチルアミン/エタノール (2 ml) を加え、15 分後還流した。 4 時間後、反応溶液を室温で減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1→クロロホルム/メタノール/ (1% アンモニア水溶液) = 10/1 で溶出)で精製し、t r a n s 4 (1 H インダゾール- 4 イルオキシ)- シクロヘキサンアミン(11 m g +

5.6%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 22 (2H, m), 1. 48 (2H, m), 1. 69 (2H, br s), 1. 78 (2H, m), 2. 07 (2H, m), 2. 65 (1H, m), 4. 43 (1H, m), 6.

5 56 (1H, d, J=7. 5Hz), 7. 04 (1H, d, J=7. 5Hz), 7. 20 (1H, dd, J=7. 5, 7. 5Hz), 7. 94 (1H, s), 12. 97 (1H, s).

実施例323の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例324~実施例325の化合物を合成した。

10 実施例324

c i s $-4-(1\,\mathrm{H}-4\nu\,\mathrm{f}\,\mathrm{f}-\nu-4-4\nu\,\mathrm{f}\,\mathrm{f})$ $-\upsilon$ クロヘキサンアミン $^{1}\mathrm{H}-\mathrm{NMR}$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 44-1. 65 (8H, m), 1. 94 (2H, m), 2. 70 (1H, m), 4. 65 (1H, m), 6. 5 5 (1H, d, J=7.8 Hz), 7. 04 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.

15 20 (1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 8.00 (1H, s), 12.9 7 (1H, s).

実施例325

c i s-3-(1H-インダゾールー4ーイルオキシ) ーシクロヘキサンアミン の合成

20 融点:166~168℃

実施例326

 $\operatorname{trans} - 3 - (1 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} - 4$

(a) $2-(2-\nu)$

25 3 (2 H) -ジオンの合成

シクロヘキセノール (4.5g, 45.9mmol) のテトラヒドロフラン (90ml) 溶液に、0℃にてフタルイミド (7.08g, 48.1mmol)、トリフェニルホスフィン (13.2g, 50.4mmol)、40%ージエチル アゾジカルボキシレート/トルエン溶液 (23.3ml, 51.4mmol) を

加え、0 ℃にて30 分間、室温にて2.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=15 / 1 で溶出)で精製し、2-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1 H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン(3.36g,32%) を得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1. 73 (1H, m), 1. 93 (2H, m), 2. 16 (3H, m), 4. 90 (1H, m), 5. 58 (1H, m), 5. 94 (1H, m), 7. 72 (2H, m), 7. 81 (2H, m).
- (b) (2S, 6R, 12bS, 13S) -13-ブロモー12b-プロピル
 10 -3, 4, 5, 6-テトラヒドロー2H-2, 6-メタノ [2, 3-a] イソインドール-8 (12bH) -オンの合成
 - 2-(2-シクロへキセン-1-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(3.0g,13.2mmol)のクロロホルム(90ml)溶液に、室温にてエタノール(3ml)、N-ブロモコハク酸イミド(2.94g,
- 16.5mmol)を加え、14時間撹拌した。反応液に、1Mーチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1で溶出)で精製し、(2S,6R,12bS,13S)-13-ブロモー12b-プロピルー3,4,5,6-テトラヒド20 ロー2H-2,6-メタノ[2,3-a]イソインドールー8(12bH)-オ

 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ ; 1. 14 (3H, t, J=7. 1Hz),

ン(3.60g,77%)を得た。

- 1. 34 (1H, m), 1. 68 (2H, m), 2. 11 (2H, m),
- 2. 54 (1H, m), 3. 05 (1H, m), 3. 38 (1H, m),
- 25 4. 37 (1H, m), 4. 56 (1H, m), 5. 57 (1H, m), 7. 56 (3H, m), 7. 76 (1H, m).
 - (c) 2-[(1R, 2S, 3S)-2-プロモー3-ヒドロキシシクロヘキシル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの合成
 - (2S, 6R, 12bS, 13S) 13 7 12b 7 12b 7 12b 3

WO 02/100833

4, 5, 6-テトラヒドロー2H-2, 6-メタノ[2, 3-a] イソインドールー8 (12bH) -オン (3. 56g, 10. 1mmol) のメタノール (70ml) 溶液に、室温にて2N-塩酸水溶液 (18ml) を加え、1時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水洗した。有機層 を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をヘキサン / 酢酸エチルで晶析し、2-[(1R, 2S, 3S)-2-ブロモー3-ヒドロキシシクロヘキシル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (2. 19g, 67%) を得た。

 $^{1}H-NMR \quad (CDC1_{3}) \quad \delta \; ; \; 1. \quad 51 \quad (2\,H, \; m) \; , \quad 1. \quad 91 \quad (2\,H, \; 10) \; m) \; , \quad 2. \quad 20 \quad (2\,H, \; m) \; , \quad 2. \quad 52 \quad (1\,H, \; s) \; , \quad 3. \quad 76 \quad (1\,H, \; m) \; , \quad 4. \quad 38 \quad (1\,H, \; m) \; , \quad 4. \quad 81 \quad (1\,H, \; d\,d, \; J=9. \quad 5, \; 1\,1. \quad 2\,H\,z) \; , \quad 7. \quad 76 \quad (2\,H, \; m) \; , \quad 7. \quad 86 \quad (2\,H, \; m) \; .$

- 2-[(1R, 2S, 3S) -2-ブロモー3-ヒドロキシシクロヘキシル] -1H-イソインドールー1, 3 (2H) -ジオン (2.0g, 6.17 mmol) のトルエン (40ml) とメタノール (4ml) の混合溶液に、室温にて水素化トリブチルスズ (1.99ml.7.40mmol)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (8mg) を加え、3時間還流した。更に水素化
- 20 トリブチルスズ (1.99ml.7.40mmol)、2,2'ーアゾビス (イソブチロニトリル) (8mg)を加え、1時間還流した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出)で精製し、cis-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドールー1,3 (2H)-ジオン (1.33g,88%)を得た。
- 25 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ ; 1. 37 (2H, m), 1. 51 (1H, d, J=5. 3Hz), 1. 71 (1H, m), 1. 88 (1H, m), 2. 04-2. 32 (4H, m), 3. 69 (1H, m), 4. 17 (1H, m), 7. 73 (2H, m), 7. 80 (2H, m).
 - (e) trans-3-(1H-1)インダゾールー4-イルオキシ)ーシクロへ

キサンアミンの合成

cis-2-(3-t) に cis-2-(3-t

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1. 14 (1H, m), 1. 32-1. 58 (3H, m), 1. 71 (1H, m), 1. 81 (1H, m), 1. 9 1 (1H, m), 2. 15 (1H, m), 3. 19 (1H, m), 4. 7 8 (1H, m), 6. 37 (1H, d, J=7. 7Hz), 6. 95 (1H,

10 d, J=7.7Hz), 7. 12 (1H, dd, J=7.7,7.7Hz), 8. 05 (1H, s).

実施例327

 $\operatorname{trans} - 3 - (1 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} - 4$

- 実施例326で得たtrans-3-(1H-インダゾールー4-イルオキシ)ーシクロヘキサンアミン(163.1mg, 0.705mmol)のエタノール(3ml)溶液に、室温にて1M-塩酸/ジエチルエーテル(0.776ml, 0.776mmol)を加えた。1時間後、この溶液を減圧濃縮し得られたオイルにアセトニトリルを加えることで結晶化させ濾過後、減圧乾燥し、
- 20 t r a n s 3 (1 H 1 ンダゾール 4 1 ルオキシ) シクロヘキサンアミン・塩酸塩 (166 m g, 88%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 39-1. 56 (2H, m), 1. 71 (3H, m), 1. 96 (2H, m), 2. 26 (1H, m), 3. 39 (1H, m), 5. 01 (1H, m), 6. 59 (1H, d, J=8.

25 2 Hz), 7. 08 (1 H, d, J=8. 2 Hz), 7. 23 (1 H, dd, J=8. 2, 8. 2 Hz), 7. 92 (3 H, brs.), 8. 05 (1 H, s), 13. 03 (1 H, s).

実施例328

5-[(4-メチルペンチル)オキシ]-1H-インダゾールの合成

参考例4で得た1H-インダゾールー5ーオール(100mg, 0.745 mmol)のN、Nージメチルホルムアミド(2ml)溶液に、1ーブロモー4ーメチルペンタン(0.109ml, 0.745mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(28mg, 0.1mmol)、炭酸カリウム(103mg、0.745mmol)を加え、60℃に加温した。9時間後、水(20ml)に移し、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥

5 745mmo1)を加え、60℃に加温した。9時間後、水(20ml)に移し、 酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥 した。これを減圧濃縮して得られた残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ ー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、5ー[(4ーメチルペンチル)オ キシ]-1H-インダゾール(60mg, 37%)を得た。

10 融点:124~126℃

実施例328の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例329~実施例330の化合物を合成した。

実施例329

5-(イソペンチルオキシ)-1H-インダゾール

15 融点:139~140℃

実施例330

5-イソブチルオキシ-1H-インダゾール

融点:151~153℃

実施例331

20 5 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インダゾールの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール(100mg, 0.745 mmol)のN、N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、ベンジルブロミド(0.089ml, 0.745mmol)、炭酸カリウム(103mg, 0.745mmol)を加え、40℃に加温した。2時間後、水(20ml)に移し、

25 酢酸エチル (20 m1×2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、5ー (ベンジルオキシ) -1 H-インダゾール (63 mg, 38%) を得た。

融点:179~181℃

実施例332

5-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1 H-インダゾール・二塩酸塩の合成 (a) tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

- 1 ー (tertーブトキシカルボニル)ピペリジンー4ーカルボン酸(1.0g, 4.36 mm o 1)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に、0℃にて1Mーボラン/テトラヒドロフラン溶液(4.36 ml, 4.36 mm o 1)を滴下し、1時間後室温に昇温した。さらに6時間後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水(100 ml)に移し、酢酸エチル(50 ml×2)で10 抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、tertーブチル 4ー(ヒドロキシメチル)ピペリジンー1ーカルボキシレート(715 mg, 76%)を得た。
- (b) tertーブチル 4-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ)メ 15 チル]ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

tertーブチル 4- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレ ート(200mg, 0.929mmol)のジクロロメタン(6ml)溶液に、 トリエチルアミン(0.155ml, 1.11mmol)、メタンスルホニルク ロライド(0.075ml, 0.975mmol)を加えた。2時間後、水(2 20 0ml) に移し0.5M-硫酸水素カリウム水溶液でpH=4とし、クロロホルム (20m1×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これ を減圧濃縮して得られた残査を、N, N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶 解し、参考例4で得た1Hーインダゾールー5ーオール(125mg、0.92 9 mm o 1) 、炭酸カリウム (1 2 8 mg、 0. 9 2 9 mm o 1) 、臭化テトラ ブチルアンモニウム (34mg, 0.0929mmol) を加え、60℃に加温 25した。1時間後、80℃に昇温した。さらに5時間後、1M-水酸化ナトリウム 水溶液を加え、水(30ml)に移しクロロホルム(20ml×2)で抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃 縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢 酸エチルで溶出)で精製し、tert-ブチル 4-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート(90mg, 29%)を得た。

(c) 5-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1H-インダゾール・二塩酸5 塩の合成

tert-ブチル 4-[(1H-インダゾールー5-イルオキシ) メチル]ピペリジンー1ーカルボキシレート(81.2mg,0.245mmol)に4Nー塩酸-ジオキサン(1ml)を加えた。1時間後、減圧濃縮し得られた残渣をメタノール(0.5ml)に溶解し、ジエチルエーテル(10ml)で晶析した。

10 これを濾過後、減圧乾燥し5-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1H-インダゾール・二塩酸塩(71mg, 95%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 48 (2H, m), 1. 90 (2H, m), 2. 07 (1H, m), 2. 89 (2H, m), 3. 27 (2H, m), 3. 86 (2H, d, J=6. 3Hz), 7. 00 (1H, d,

15 J=9.0 Hz), 7.18 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.92 (1H, s), 8.51 (1H, br), 8.82 (1H, br).

実施例333

WO 02/100833

5-(2-フェニルエトキシ)-1H-インダゾールの合成

参考例4で得た1Hーインダゾールー5ーオール(60mg, 0.447 mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(2ml)溶液に、炭酸カリウム(68mg, 0.492mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(17mg, 0.0447mmol)、フェネチルブロミド(0.061ml, 0.447mmol)を加え60℃に加温した。7時間後、反応混合液にクロロホルム(3ml)、1Mー水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を加え攪拌した。水層を除去後、有機層に水(3ml)を加え攪拌した。水層を除去後、有機層に水(3ml)を加え攪拌した。水層を除去後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濃縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、5ー(2ーフェニルエトキシ)ー1Hーインダゾール(8.4mg,8%)を得た。

MS : m/z = 239 (M+1)

実施例333の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例334~実施例350の化合物を合成した。

実施例334

5 5- (シクロプロピルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : m/z = 189 (M+1)

実施例335

5- (シクロブチルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : m/z = 203 (M+1)

10 実施例336

5- (シクロヘキシルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : m/z = 231 (M+1)

実施例337

エチル (1 Hーインダゾールー5 ーイルオキシ) アセテート

15 MS: m/z = 221 (M+1)

実施例338

5-(2-メトキシエトキシ) - 1 H - インダゾール

MS : m/z = 193 (M+1)

実施例339

MS : m/z = 255 (M+1)

実施例340

2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) エタノール

MS : m/z = 179 (M+1)

25 実施例341

5-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-インダゾール

MS : m/z = 226 (M+1)

実施例342

5-(ピリジン-3-イルメトキシ)-1H-インダゾール

PCT/JP02/05609

MS : m/z = 226 (M+1)

実施例343

WO 02/100833

5-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-インダゾール

MS : m/z = 226 (M+1)

5 実施例344

2-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ)メチル]キノリン

MS : m/z = 2.76 (M+1)

実施例345

5-[2-(1H-ピロール-1-イル)エトキシ]-1H-インダゾール

10 MS: m/z = 228 (M+1)

実施例346

2-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ)メチル]ベンゾニトリル

MS : m/z = 250 (M+1)

実施例347

15 3-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル]ベンゾニトリル

融点:158~161℃

実施例348

4-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ)メチル]ベンゾニトリル

MS : m/z = 250 (M+1)

20 実施例349

2-[2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) エチル]-1H-イソインド ールー1, 3 (2H) -ジオン

MS : m/z = 308 (M+1)

実施例350

25 2- (テトラヒドロー2H-ピラン-2-イルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : m/z = 233 (M+1)

実施例351

5- (シクロヘキシルオキシ) -1H-インダゾールの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール(200mg, 1.49

mmol)のテトラヒドロフラン(16ml)溶液に、0℃にてシクロヘキサノール(0.315ml,2.98mmol)、トリフェニルホスフィン(442mg,1.64mmol)、ジベンジルアゾジカルボキシレイト(534mg,1.17mmol)を加え、30分後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣に1M-水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加え、酢酸エチル(20ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール、ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、5-(シクロヘキシルオキシ)-1H-インダゾール(140mg,43%)を得た。

10 融点:144~146℃

実施例352

15

5- (2-ニトロフェノキシ) -1H-インダゾールの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール(300mg, 2.24 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(6ml)溶液に、2-ブロモニトロベンゼン(497mg, 2.46 mmol)、炭酸カリウム(402mg,

20 - 1 H - インダゾール (57 mg, 10%) を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 7. 02 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 29 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 29 (1H, dd, J=7. 5, 7. 5Hz), 7. 46 (1H, s), 7. 60 (2H, m), 8. 04 (2H, m), 13. 18 (1H, s).

25 実施例353

5- (シクロペンチルオキシ) -1H-インダゾールの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール(100mg, 0.745 mmol)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液に、0℃にてシクロペンタノール(0.068ml, 0.745mmol)、トリフェニルホスフィン(221

mg, 0.820mmol)、ジベンジルアゾジカルボキシレイト(267mg, 0.895mmol)を加え、30分後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣に1M一水酸化ナトリウム水溶液(4ml)、クロロホルム(3ml)を加え、水層を除去後、再び水(2ml)を加え、水層を除去し、

163

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール、ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、5-(シクロペンチルオキシ)-1 H-インダゾール(24 m g , 16 %)を得た。

融点:141~142℃

10

実施例353の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例354~実施例360の化合物を合成した。

実施例354

5- (シクロヘプチルオキシ) -1H-インダゾール

15 MS: m/z = 231 (M+1)

実施例355

5- (1-メチル-2-フェノキシエトキシ) -1H-インダゾール

MS : m/z = 269 (M+1)

実施例356

20 5- (テトラヒドロフラン-3-イルオキシ) -1H-インダゾール

MS : m/z = 205 (M+1)

実施例357

5-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)-1H-インダゾール

MS : m/z = 207 (M+1)

25 実施例358

5- (シクロブチルオキシ) -1H-インダゾール

MS : m/z = 189 (M+1)

実施例359

5-[(2-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1H-インダゾール

MS : m/z = 2 3 1 (M+1)

実施例360

4-[1-(1H-1)/4/-ν-5-1/ν+2] エチル]ベンゾニトリル $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ; 1. 64 (3H, d, J=6. 5Hz), 5.

164

- 5 34 (1H, q, J=6.5Hz), 6.92 (1H, d, J=2.2Hz),
 7.10 (1H, dd, J=9.0, 2.2Hz), 7.36 (1H, d, J=9.0Hz), 7.52 (2H, d, J=8.2Hz), 7.62 (1H, d, J=8.2Hz), 7.90 (1H, s), 10.91 (1H, br s.).

 実施例361
- 2-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ)メチル]ベンジルアミンの合成 実施例346で得た2-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ)メチル]ベンゾニトリル(70mg, 0.281mmol)のテトラヒドロフラン(8ml)溶液に、水素化リチウムアルミニウム(44mg, 1.12mmol)を加え、還流した。2時間後、反応混合液に水、2M-水酸化ナトリウム水溶液、
- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.80 (2H, br s.), 3.80 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.08 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.23 (1H, m), 7.31 (2H, m), 7.45 (3H, m), 7.94 (1H, s), 12.90 (1H, br s.). 実施例361の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例362の化合物

25 を合成した。ただし、実施例348で得られた4-[(1H-インダゾール-5 -イルオキシ)メチル]ベンゾニトリルを原料に用いた。

実施例362

4- [(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル] ベンジルアミン 融点:197~198℃

実施例361の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例363の化合物を合成した。ただし、実施例347で得られた3-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ)メチル]ベンゾニトリルを原料に用いた。

165

実施例363

5 3- [(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル] ベンジルアミン 融点:179~183℃

実施例361の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例364の化合物を合成した。ただし、実施例360で得られた4-[1-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)エチル]ベンゾニトリルを原料に用いた。

10 実施例364

 $1 - \{4 - [1 - (1H - インダゾール - 5 - イルオキシ) エチル] フェニル \} メタンアミン$

 1 H-NMR (CDCl₃) δ ; 1. 64 (3H, d, J=6. 4Hz), 3. 81 (2H, s), 5. 29 (1H, q, J=6. 4Hz), 6. 97 (1H,

15 d, J=2.2Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.9, 2.2Hz), 7. 26 (3H, m), 7.34 (2H, d, J=8.2Hz), 7.84 (1H, s).

実施例365

5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールの 20 合成

25 イトートルエン溶液(0.517m1, 1.14mmo1)を加え、30分後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶出)で精製し、5ー(テトラヒドロー2Hーピランー4ーイルオキシ)ー1Hーインダゾール(114mg, 47%)を得た。

融点:151~153℃

実施例366

5-[(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)オキシ]-1H-インダゾール の合成

実施例42で得た5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール(80mg, 0.368mmol)をメタノール(2ml)に懸濁し、アセトン(0.031ml, 1.10mmol)、酢酸(0.105ml, 1.84mmol)を滴下した。その後、シアン化水素化ホウ素ナトリウム(116mg, 1.84mmol)を加えた。18時間後、更に同量のアセトン、酢酸、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、酢酸、シアン化水素化ホウ素ナトリウムを加えた。3日後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水(20ml)に移し、クロロホルム(20ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール(1%-アンモニア水)で溶出)で精製し、5-[(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)オキシ]-1H-インダゾール(30

融点:125~126℃

mg, 31%)を得た。

実施例367

エチル 4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンカルボキ 20 シレートの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール(1.0g, 7.45 mmo1)のテトラヒドロフラン(40ml)溶液に、0℃にてエチルー4ーヒドロキシシクロヘキシルカルボキシレート(1.44ml,8.95mmo1)、トリフェニルホスフィン(2.15g,8.20mmo1)、ジベンジルアゾジカルボキシレイト(3.34g,11.18mmo1)を加え、1時間後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル、ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、エチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンカルボキシレート(928mg,43%)を得た。

MS : m/z = 289 (M+1)

実施例368

4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンカルボン酸の合成 実施例367で得たエチル 4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ)シ クロヘキサンカルボキシレート (728.4mg, 2.53mmol) をメタノ ール(2.5 ml)、テトラヒドロフラン(2.5 ml)に溶解し、2M-水酸化 リチウム水溶液(2.53ml, 5.05mmol)を滴下した。2時間後、反 応混合液を減圧濃縮し得られた残渣を、水(5ml)に溶解した。この水溶液を 0. 5M-硫酸水素カリウム水溶液でpH=4とした。出てきた結晶を減圧濾過 後、乾燥し4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンカルボ 10 ン酸(381mg, 58%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1.47 (2H, m), 1.65 (2 H, m), 1.78 (4H, m), 1.91 (1H, m), 2.10 (1H. m), 2.24 (0.5H, m), 2.36 (0.5H, m), 4.24 (0.5H, m), 4.47 (0.5H, m), 6.98 (1H, m), 7. 21 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.90 (1H, s), 12. 84 (1H, br).

実施例369

15

4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンカルボキサミドの 20 合成

実施例368で得た4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキ サンカルボン酸(280mg, 1.08mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、塩化アンモニウム(173ml, 3.23mmol)、 ジイソプロピルエチルアミン (0.75ml, 4.30mmol) を加えた。こ れにアンモニア水 (1 ml) を加え溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメ 25チルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (309mg, 1.61 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (160mg, 1. 18mmol) を加えた。16時間後、原料の残存が確認できたので1-エチル-3-(3,-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (309mg, 1.61

mmo1)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(160mg, 1.18mmo1)を追加した。7時間後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水(100ml)に移し酢酸エチル(50ml×3)、クロロホルム(20ml×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査を、ジエチルエーテルでリパルプ洗浄し、4-(1H-1)1、10mm1、10mm1、10mm2 かり、シクロヘキサンカルボキサミド(10mm2 を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 45 (1H, m), 1. 66 (3 H, m), 1. 94 (2H, m), 2. 11 (1H, m), 2. 26 (2H, 10 m), 4. 35 (0. 5H, m), 4. 65 (0. 5H, m), 6. 85 (1H, s), 7. 15 (1H, m), 7. 37 (2H, m), 7. 56 (1H, m), 8. 05 (1H, s), 13. 01 (1H, s).

実施例 3 7 0

[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]メタノールの 15 合成

実施例367で得たエチル 4- (1H-インダゾールー5-イルオキシ)シクロヘキサンカルボキシレート(100mg, 0.347mmo1)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、水素化リチウムアルミニウム(52mg, 1.39mmo1)を加え、還流した。2時間後、反応混合液に水(52 μ l)、2M 20 一水酸化ナトリウム水溶液(0.104ml)、水(0.156ml)を加え、この溶液をセライトろ過した。この溶液を減圧濃縮し得られたオイルにジイソプロピルエーテルを加え結晶化させ、減圧濾過後乾燥し、[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]メタノール(72mg,84%、trans/cis=4/1)を得た。

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1. 04 (1. 6H, m), 1. 33 (3. 8H, m), 1. 79 (1. 6H, m), 1. 95 (0. 4H, m), 2. 11 (1. 6H, m), 3. 24 (2H, m), 4. 18 (0. 8H, m), 4. 42 (1H, m), 4. 55 (0. 2H, m), 7. 01 (1H, m), 7. 19 (1H, s), 7. 39 (1H, m), 7. 90 (1H, s), 1

2.85 (1H, s).

実施例371

WO 02/100833

1-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]メタンアミ ンの合成

PCT/JP02/05609

- 実施例369で得た4-(1H-インダゾールー5-イルオキシ)シクロヘキ 5 サンカルボキサミド(100mg, 0.386mmol)のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (5 8 mg, 1. 5 4 mmo1)を加え、還流した。6時間後、反応混合液に水(0.087m1)、 2M-水酸化ナトリウム水溶液(0.176ml)、水(0.261ml)を加 え、この溶液をセライトろ過した。この溶液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカ 10 ゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メ タノール(1%ーアンモニア水)で溶出)で精製し、1-「4-(1H-インダ ゾールー5ーイルオキシ)シクロヘキシル]メタンアミン(49mg, 52%) を得た。
- $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1.02 (2H, m), 1.28 (3 15 H, m), 1. 52 (2H, m), 1. 79 (2H, m), 2. 08 (2H, m), 2.39 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J=9. 0, 2. 0Hz), 7. 19 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 38 (1H, d, J=9.0Hz), 7.90 (1H, s), 12.87 (1H, s)s). 20

実施例372

- 4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサノールの合成 (a) 4- (テトラヒドロー2H-ピラン-2-イルオキシ) シクロヘキサノ ールの合成
- 1, 4-シクロヘキサンジオール (4. 0g, 34. 4 mol) のトルエン (8 25 Oml)溶液に、室温にて酸性樹脂(商品名:Dowex50Wx8、ダウケミ カルカンパニー、800 mg)、ジヒドロピラン(1.89 ml, 20.7 mol)を滴下し、強攪拌した。17時間後、反応溶液をセライトろ過し、ろ液を 減圧濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン

/酢酸エチルで溶出)で精製し、4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル オキシ)シクロヘキサノール(2.69g, 65%)を得た。

- 5 参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール(250mg)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、0℃にて4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロヘキサノール(373mg, 1.86mmo1)、トリフェニルホスフィン(538mg, 2.05mmo1)、ジベンジルアゾジカルボキシレイト(667mg, 2.24mmo1)を加え、1時間後室温に昇温した。
- 10 終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣に1M-水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加え、クロロホルム(50ml×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、これを無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、5-{[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1H-インダゾール(244mg,41%)を
 - (c) 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサノールの合成

5-{[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロヘキシ 20 ル]オキシ}-1H-インダゾール(232mg, 0.733mmol)のメタ ノール(10ml)溶液に、酸性樹脂(商品名:Dowex50Wx8、ダウケミカルカンパニー、46mg)を加え、50℃に昇温した。5時間後、反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶出)で精製し、4-(1H-イ25 ンダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサノール(132mg,78%)を得た。

融点:112~118℃

得た。

実施例372の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例373の化合物を合成した。ただし、出発原料に1,3-シクロヘキサンジオールを用いた。

実施例373

3-(1H-4) が -N-5-4 ルオキシ)シクロへキサノール $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 04-1. 37 (2. 5H, m), 1. 60-1. 78 (5H, m), 1. 99 (0. 5H, m), 3. 51 (0. 5H, m), 3. 89 (0. 5H, m), 4. 20 (0. 5H, m), 4. 51 (0. 5H, d, J=4. 0Hz), 4. 61 (0. 5H, m), 4. 64 (0. 5H, d, J=4. 6Hz), 6. 98 (1H, dd, J=2. 4, 9. 0Hz), 7. 18 (1H, m), 7. 39 (1H, d, J=9. 0Hz), 7.

10 実施例372の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例374の化合物を合成した。ただし、出発原料に1,3-シクロペンタンジオールを用いた。 実施例374

3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロペンタノール 融点: 147~148℃

91 (1H, s), 12.86 (1H, s).

15 実施例375

2ー[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) ピペリジンー1-イル]エタ ノールの合成

実施例42で得た5- (ピペリジン-4-イルオキシ) -1 H-インダゾール (31 mg, 0. 143 mm o l) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml)

- 20 溶液に、2ープロモエタノール(0.0121ml, 0.171mmol)、炭酸カリウム(49mg, 0.357mmol)を加えた。17時間後、2ープロモエタノール(0.0121ml, 0.171mmol)を追加した。さらに24時間後、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール→クロロホルム/
- 25 メタノール/ (1%ーアンモニア水)で溶出)で精製し、2-[4-(1H-1)]ンダゾール-5ーイルオキシ)ピペリジン-1-1イル]エタノール (14mg, 38%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 62 (2H, m), 1. 9 (2H, m), 2. 25 (2H, m), 2. 39 (2H, t), 2. 73 (2H,

PCT/JP02/05609

- m), 3.47 (2H, dt), 4.30 (1H, m), 4.36 (1H,
- t), 7.00 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.49 (1H,
- d), 7.90 (1H, s), 12.87 (1H, s).

実施例372(b)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例376の 5 化合物を合成した。

実施例376

tertーブチル 3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 22-1. 37 (10H, m),

- 10 1.72(2H, m), 1.92(1H, m), 3.32(2H, m), 3.55(2H, m), 5.32(1H, m), 7.00(1H, dd, J=2.3, 9.0Hz), 7.22(1H, d, J=2.3Hz), 7.42(1H, d, J=9.0Hz), 7.91(1H, s), 12.89(1H, br s). 实施例377
- 5 (ピペリジン-3-イルオキシ) 1 H-インダゾールの合成 実施例376で得たtertーブチル 3- (1 H-インダゾールー5ーイルオキシ) ピペリジン-1ーカルボキシレート (150mg, 0.473 mmol) のメタノール (2 ml) 溶液に、室温にて4 N-塩酸ージオキサン溶液 (1 ml) を加えた。3時間後、減圧濃縮し得られた残渣をメタノールに溶解し、2 M-水酸化ナトリウム水溶液でpH=8~9とし、これを減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール/ (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、5-(ピペリジン-3-イルオキシ) -1 H-インダゾール (104mg,65%)を得た。
- 25 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; : 1. 55 (2H, m), 1. 74 (1 H, m), 1. 98 (1H, m), 2. 70 (2H, m), 2. 85 (1H, m), 3. 16 (1H, m), 4. 34 (1H, m), 7. 04 (1H, dd, J=2. 2, 9. 0Hz), 7. 25 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 42 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 92 (1H, s), 12. 92 (1H,

s).

実施例372(b)、実施例377の方法に準じて反応を行ない、以下に示す 実施例378の化合物を合成した。ただし、tertーブチル 3-ヒドロキシ ピロリジン-1-カルボキシレートを試薬に用いた。

5 実施例378

5- (ピロリジン-3-イルオキシ) -1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2. 08 (2H, m), 3. 17-3. 38 (5H, m), 5. 04 (1H, m), 7. 02 (1H, dd, J=2. 2, 9. 0Hz), 7. 23 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 45 (1H,

10 d, J=9.0 Hz), 7.95 (1 H, s), 12.97 (1 H, s). 実施例372 (b)、実施例377の方法に準じて反応を行ない、以下に示す 実施例379の化合物を合成した。ただし、実施例322 (c)で得たtert ーブチル 4ーヒドロキシアゼパンー1ーカルボキシレートを試薬に用いた。 実施例379

融点:159~160℃

実施例372(b)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例380の 化合物を合成した。ただし、実施例323(a)で得たtrans-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン

20 を原料に用いた。

実施例380

cis-2-[4-(1H-インダゾールー5-イルオキシ) シクロヘキシル]ー 1H-イソインドールー1, 3 (2H) ージオン

融点:194~196℃

25 実施例381

c i s -4 - (1 H-インダゾール-5 -イルオキシ)シクロヘキサンアミンの合成

実施例380で得たcis-2-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(10

Omg, 0.277mmol) に30%-メチルアミン-エタノール溶液(1. 0 ml) を加えた。 2 2 時間後、水 (2 0 ml) に移し酢酸エチル (2 0 ml× 2)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して 得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノー ル→クロロホルム/メタノール/ (1%-アンモニア水)で溶出)で精製し、c is-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミン(3 6 mg, 57%) を得た。

融点:144~146℃

実施例372(b)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例382の 化合物を合成した。ただし、実施例326(d)で得たcis-2-(3-ヒド 10 ロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1,3(2H) -ジオンを試 薬に用いた。

実施例382

trans-2-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 15

融点:197~198℃

実施例381の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例383の化合物 を合成した。ただし、実施例382で合成したcis-2-[3-(1H-インダゾールー5ーイルオキシ)シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1,3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

実施例383

20

trans-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミ ン

融点:179~180℃

実施例372(b)、実施例381の方法に準じて反応を行ない、以下に示す 25 実施例384の化合物を合成した。ただし、実施例323 (c) で得た cis-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イソインドール-1, 3 (2)H) ージオンを原料に用いた。

実施例384

PCT/JP02/05609

 $\operatorname{trans} - 4 - (1 \operatorname{H} - 4 \operatorname$

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 16 (2H, m), 1. 34 (2 H, m), 1. 69 (2H, br s), 1. 76 (2H, m), 2. 01 5 (2H, m), 2. 64 (1H, m), 4. 19 (1H, m), 6. 97 (1H, dd, J=2. 4, 9. 0Hz), 7. 19 (1H, d, J=2. 4 Hz), 7. 38 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 90 (1H, s), 12. 87 (1H, s).

実施例385

- 10 c i s -3 (1 H-インダゾール-5 -イルオキシ) シクロヘキサンアミンの合成
 - (a) t r a n s 3 (1, 3 ジオキソー1, 3 ジヒドロー <math>2 H 4 Y + 4 2 H 4 Y + 4 2 H 4 Y + 4 2 H 4 Y + 4 2 H 4 Y + 4 2 H 4 Y + 4 2 H 4 Y + 4 + 4 H 4 Y + 4 H 4 Y + 4 H 4 Y + 4 H 4 H 4 Y + 4 H 4 H 4 Y + 4 H 4 H 4 Y + 4 H 4 H 4 Y + 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H 4 H -

実施例326(d)で得たcis-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-

- (b) t r a n s 2 (3 t ドロキシシクロヘキシル) 1 H イソイン 20 ドール-1, 3 (2 H) ジオンの合成

25 (c) cis-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサン アミンの合成

参考例4で得た1Hーインダゾールー5-オール(200mg, 1. 49 mmol)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、0Cにてtrans-2-[3-(1H-インダゾールー5-イルオキシ)シクロヘキシル]-1H-イソ

インドールー1,3 (2H) ージオン (366mg,1.49mmol)、トリフェニルホスフィン (430mg,1.64mmol)、40%ージベンジルアゾジカルボキシレイトージクロロメタン溶液 (1.03ml,1.79

- mmol)を滴下し、1時間後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム(50ml)に溶解し、1M-水酸化ナトリウム水溶液(20ml)で洗浄した。再び、クロロホルム(20ml)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、混合物として得た。窒素雰囲気下、室温において混合物に30%-メチルアミン/
- エタノール(6 ml)を加え、15分後還流した。3時間後、室温で減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール/(1%-アンモニア水)で溶出)で精製し、cis-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミン(98 mg, 29%)を得た。
- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0. 92-1. 32 (4H, m), 1. 45 (2H, s), 1. 68 (2H, m), 2. 04 (1H, m), 2. 1 7 (1H, m), 2. 63 (1H, m), 4. 20 (1H, m), 6. 98 (1H, dd, J=2. 4, 9. 0Hz), 7. 19 (1H, d, J=2. 4 Hz), 7. 39 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 90 (1H, s), 12. 20 87 (1H, s).

実施例 140 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 $386\sim387$ の化合物を合成した。ただし、実施例 384 で得た trans-4-(1H-4) ンダゾールー 5-4 ルオキシ)シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例386

25 t r a n s - N - ブチルー4 - (1 H - インダゾールー5 - イルオキシ) シクロ ヘキサンアミン

MS : m/z = 288 (M+1)

実施例387

trans-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N-イソプロピル

シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例388

trans-N-シクロペンチル-4-(1H-インダゾール-5-イルオキ

5 シ)シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 300 (M+1)

実施例389

 $\operatorname{trans} - 4 - (1 \operatorname{H} - \operatorname$

- 実施例384で得たtrans-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミン(0.044g, 0.19mmol)、パラホルムアルデヒド(0.040g, 1.33mmol)のメタノール(4ml)溶液に酢酸(0.05ml, 0.87mmol)を加えて15分攪拌した後氷冷し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.055g, 0.87mmol)を加え、徐々に
- 15 室温にして終夜攪拌した。 1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、溶媒を減圧留去して乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール /30%-アンモニア水=300/10/3で溶出)で精製した。精製物を酢酸エチル溶液とした後に、1 N-塩酸/ジエチルエーテル溶液(0.5m1)を加えた。析出した固体を酢酸エチルでデカンテーション(3 回)した後、乾固する
- 20 ことにより、t r a n s 4 (1 H インダゾール 5 イルオキシ) N, N ジメチルシクロヘキサンアミン・一塩酸塩(0.0400g, 86%) を得た。

MS : m/z = 260 (M+1)

実施例389の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例390の化合物 25 を合成した。

実施例390

trans-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N-プロピルシクロヘキサンアミン・一塩酸塩

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例391

WO 02/100833

trans-N-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]アセトアミドの合成

PCT/JP02/05609

実施例384で得たtrans-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミン(0.100g, 0.44mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に酢酸(0.033g, 0.58mmol)、トリエチルアミン(0.12ml, 0.86mmol)、1ーヒドロキシベンズトリアゾール(0.088g, 0.65mmol)、1ーエチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(0.124g, 0.65mmol)を加えて終夜攪拌した。2N-水酸化リチウム水溶液(2ml)を加えてしばらく攪拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して攪拌洗浄し、固体を濾取、減圧下にて乾燥することにより、trans-N-[4-15 (1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]アセトアミド(0.

MS : m/z = 274 (M+1)

097g,82%)を得た。

実施例392

t r a n s - N - エチル - 4 - (1 H - インダゾール - 5 - イルオキシ) シクロ 20 ヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

25 で冷却し、水(0.05ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(0.10ml)、水(0.15ml)の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/30%-アンモニア水=10/1/0~100/10/1で溶出)で精製した。酢酸エチル溶液として1N-塩酸/ジエチルエーテル溶液(0.5ml)を加えた。

析出した固体を酢酸エチルでデカンテーションした後乾固することにより、 t r a n s - N - エチルー4 - (1 H - インダゾールー5 - イルオキシ) シクロ ヘキサンアミン一塩酸塩 (0.057g,80%) を得た。

MS : m/z = 260 (M+1)

5 実施例140の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例393〜実施例397の化合物を合成した。ただし、実施例383で得たtrans-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例393

trans-3-(1H-T)

10 シクロヘキサンアミン

融点:134~135℃

実施例394

 $\operatorname{trans} - 3 - (1 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} - 5 - 4 \operatorname{H} + 5 \operatorname{H} - 1 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} + 5 \operatorname{H} - 1 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} + 5 \operatorname{H} - 1 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} + 5 \operatorname{H} - 1 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} + 5 \operatorname{H} - 1 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} + 5 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} + 5 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} + 5 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} + 5 \operatorname{H} + 5 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} + 5 \operatorname{H} - 4 \operatorname{H} + 5 \operatorname{H}$

15 MS: m/z = 274 (M+1)

実施例395

 $\operatorname{trans-N-}$ ブチルー3ー($\operatorname{1H-}$ インダゾールー5ーイルオキシ)シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 288 (M+1)

20 実施例396

 ${\rm t\ r\ a\ n\ s-3-(1\,H-}$ ${\rm H-}$ ${\rm H-}$

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例397

25 $\operatorname{trans-N-}$ シクロペンチルー3ー (1H-インダゾールー5ーイルオキシ) シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 300 (M+1)

実施例391の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例398の化合物を合成した。ただし、実施例383で得たtrans-3-(1H-インダゾー

ルー5ーイルオキシ)シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例398

trans-N-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] アセトアミド

5 MS: m/z = 274 (M+1)

実施例399

t r a n s - N - エチルー3 - (1 H - インダゾールー5 - イルオキシ) シクロ ヘキサンアミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (0.040g, 1.05mmol)のテトラヒド 10 ロフラン (5ml) 懸濁液に、実施例398で得たtrans-N-[3-(1 H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]アセトアミド (0.077g, 0.28mmol)を加え、加熱還流して12時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.05ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.10ml)、水 (0.15ml)の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別 15 した 濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール / 20

15 した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/30%ーアンモニア水= $10/1/0\sim100/10/1$ で溶出)で精製することにより t r a n s -N-エチル-3-(1 H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミン(0.060g, 83%)を得た。

融点:116~118℃

20 実施例400

- (a) trans-N-xチル-N-[3-(1H-1)インダゾール-5-1イルオキシ)シクロヘキシル] アセトアミドの合成
- 25 実施例391の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 実施例399で得たtrans-N-エチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミンを原料に用いた。
 - (b) t r a n s N, N ジェチル 3 (1 H インダゾール 5 イル オキシ) シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

PCT/JP02/05609

trans-N-エチル-N-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]アセトアミドを用いて、実施例392の方法に準じて反応を行ない、trans-N, N-ジエチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミン・一塩酸塩を得た。

5 MS: m/z = 288 (M+1)

実施例401

得た。

5-メトキシー4-メチルー1H-インダゾールの合成

- (a) N- (4-メトキシ-2, 3-ジメチルフェニル) アセトアミドの合成 2. 3-ジメチル-4-=トロア=ソール (1.04g, 5.74mmol)
- 10 のメタノール (20 ml) 溶液に、室温にて10%-Pd/C (100 mg) を加え、この溶液を水素雰囲気下とし攪拌した。1時間後、反応溶液をセライトろ過し減圧濃縮後乾燥した。この残渣を酢酸エチル (10 ml) に溶解し、無水酢酸 (0.867 ml,9.18 mm ol) を加え還流した。2時間後、この反応溶液にヘキサン (70 ml) を注ぎ、生じた結晶を減圧濾過後乾燥しN-(4-15 メトキシ-2,3-ジメチルフェニル)アセトアミド (1.02g,92%)を
 - (b) 5-メトキシー4-メチルー1H-インダゾールの合成
 N-(4-メトキシー2, 3-ジメチルフェニル)アセトアミド(1.0g,
 5.175mmol)の酢酸エチル(10ml)溶液に、室温にて無水酢酸(1.
- 20 46 ml, 15.52 mm o 1)、臭化テトラブチルアンモニウムブロミド(8 3 mg, 0.259 mm o 1)、酢酸カリウム(1.02g, 10.35 mm o 1)、亜硝酸イソアミル(0.904 ml, 6.73 mm o 1)を加え、還流した。6時間後、酢酸エチルを加熱留去し、60℃でこの残渣に6 M一水酸化ナトリウム水溶液(10.35 ml, 62.1 mm o 1)を滴下した。1時間
 25 後、反応溶液を3 M-塩酸水でpH=8~9としクロロホルム(50 ml×2)

融点:148~149℃

実施例402

4-メチル-1H-インダゾール-5-オールの合成

実施例401で得た5-メトキシー4-メチルー1H-インダゾール (400 mg, 2.47mmol) のジクロロメタン (5ml) 溶液に、0℃にて三臭化 ホウ素 (0.513ml, 5.43mmol) のジクロロメタン (5ml) 溶液 を滴下した。1時間後、この反応溶液を氷 (50ml) に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=4~5としクロロホルム (20ml×2)、酢酸エチル (20ml×2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを 10 減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム /酢酸エチルで溶出)で精製し、4-メチルー1H-インダゾールー5-オール

 $(149 \, \text{mg}, 41\%)$ を得た。 $^{1} H-NMR \quad (DMSO-d_{6}) \quad \delta; \quad 2. \quad 31 \quad (3H, s), \quad 6. \quad 93 \quad (1H, d, J=8.8 \, Hz), \quad 7. \quad 90$

15 (1H, s), 8.72 (1H, s), 12.68 (1H, s).

実施例403

6-メチル-1H-インダゾール-5-オールの合成

- (a) 4-(アセチルアミノ)-2, 5-ジメチルフェニル アセテートの合成
- 20 2,5-ジメチルー4-アミノフェノール(500mg,3.64mmo1)の酢酸エチル(5ml)溶液に、無水酢酸(0.894ml,9.48mmo1)、ピリジン(1ml)を加え還流した。1時間後、この反応溶液にヘキサン(50ml)を注ぎ、生じた結晶を減圧濾過後乾燥し4-(アセチルアミノ)-2,5-ジメチルフェニル アセテート(763mg,95%)を得た。
- 25 (b) 1-アセチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-イル アセテートの合成

4- (アセチルアミノ) -2, 5-ジメチルフェニル アセテート (750 mg, 3.39 mm o l) の酢酸エチル (7.5 ml) 溶液に、室温にて無水酢酸 (0.96 m l, 10.2 mm o l)、臭化テトラブチルアンモニウム (55

WO 02/100833

mg, $0.169 \, \text{mmol}$)、酢酸カリウム($665 \, \text{mg}$, $6.78 \, \text{mmol}$)、 亜硝酸イソアミル($0.592 \, \text{ml}$, $4.41 \, \text{mmol}$) を加え、還流した。 9時間後、反応溶液を水($50 \, \text{ml}$) に注ぎ、酢酸エチル($50 \, \text{ml} \times 2$)で抽出 し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(\sim キサン/酢酸エチルで溶出)で精製 し、1-アセチルー6-メチルー $1 \, \text{H}-$ インダゾールー5-イル アセテート ($359 \, \text{mg}$, 46%)を得た。

(c) 6-メチル-1H-インダゾール-5-オールの合成

1-アセチルー6-メチルー1H-インダゾールー5-イル アセテート (3

- 40mg, 1.46mmol)のメタノール(2.0ml)、テトラヒドロフラン(1.0ml)溶液に、室温にて2M-水酸化リチウム水溶液(1.46ml, 2.93mmol)を滴下した。1時間後、反応混合液を0.5M-硫酸水素カリウム水溶液でpH=4とした。この溶液を水(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(30ml×3)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮
- 15 して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、6-メチル-1 H-インダゾール-5-オール(199 mg, 92%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2. 22 (3H, s), 6. 95 (1 H, s), 7. 20 (1H, s), 7. 76 (1H, s), 9. 05 (1H, s), 12. 57 (1H, br s).

実施例372(b)、実施例377の方法に準じて反応を行ない、以下に示す 実施例404の化合物を合成した。ただし、実施例402で合成した4-メチル -1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例404

20

H, br s).

実施例372(b)、実施例377の方法に準じて反応を行ない、以下に示す 実施例405の化合物を合成した。ただし、実施例403で合成した6-メチル -1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

5 実施例405

6-メチルー5-(ピペリジンー4-イルオキシ)-1 H-インダゾールの合成 1 H- NMR (DMSO- d_{6}) δ ; 1. 51 (2H, m) , 1. 92 (2H, m) , 2. 26 (3H, s) , 2. 57 (2H, m) , 2. 93 (2H, m) , 4. 38 (1H, m) , 7. 16 (1H, s) , 7. 28 (1H,

10 s), 7.84 (1H, s), 12.70 (1H, br s).

実施例372(b)、実施例377の方法に準じて反応を行ない、以下に示す 実施例406の化合物を合成した。ただし、実施例403で合成した6-メチル -1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例406

実施例372(b)、実施例377の方法に準じて反応を行ない、以下に示す 実施例407の化合物を合成した。ただし、実施例402で合成した4-メチル -1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例407

25 5 - (アゼピン-4-イルオキシ) - 4-メチル-1H-インダゾールの合成 融点:157~159℃

実施例385の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例408の化合物を合成した。ただし、実施例323(c)で得たcis-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンと実施例4

02で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。 実施例408

5 融点:150~152℃

実施例385の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例409の化合物を合成した。ただし、実施例326(d)で得たcis-2-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンと実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例409

10

 $t r a n s - 3 - [(4 - \lambda f n - 1 H - 1 + \lambda f n - 5 - 1 h) f + \lambda f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5 - 1 h f n - 5$

融点:156~160℃

- 15 実施例385、実施例327の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例410の化合物を合成した。ただし、実施例323(a)で得たtrans-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンと実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。
- 20 実施例410

c~i~s-4-[(4-メチルー1 H-インダゾールー5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン・塩酸塩

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 64 (2H, m), 1. 75 (4H, m), 1. 92 (2H, m), 2. 44 (3H, s), 3. 09 (1H,

25 m), 4. 44 (1H, m), 7. 13 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 27 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 91 (3H, br s), 8. 02 (1H, s).

実施例 385 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 411 の化合物を合成した。ただし、実施例 385 (b) で得たtrans-2-[3-(1H)]

ーインダゾールー5ーイルオキシ)シクロヘキシル]ー1Hーイソインドールー 1,3 (2H) ージオンと実施例 4 0 2 で得た 4 ーメチルー1Hーインダゾール -5 ーオールを原料に用いた。

実施例411

5 cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘ キサンアミン

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 0. 90 (1H, m), 1. 04-1. 29 (3H, m), 1. 46 (2H, s), 1. 66 (2H, m), 1. 9 8 (1H, m), 2. 09 (1H, m), 2. 50 (1H, m), 3. 99

10 (1 H, m), 7. 11 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7. 25 (1 H, d, J=9.0 Hz), 8. 00 (1 H, s), 12. 86 (1 H, s).

実施例 140 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 $412\sim415$ の 化合物を合成した。ただし、実施例 408 で得た trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用

15 いた。

実施例412

trans-N, Nージメチルー4ー [(4-メチルー1H-インダゾールー5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 274 (M+1)

20 実施例413

 $t r a n s - N - \{4 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル - N - プロピルアミン$

MS : m/z = 288 (M+1)

実施例414

25 $\operatorname{trans-N-} \operatorname{A-} \operatorname{V} \operatorname{CP} \operatorname{V-} \operatorname{A-} \operatorname{I} \operatorname{H-} \operatorname{A-} \operatorname{V} \operatorname{V} \operatorname{V-} \operatorname{I-} \operatorname{I} \operatorname{H-} \operatorname{A-} \operatorname{I} \operatorname{H-} \operatorname{A-} \operatorname{I} \operatorname{I} \operatorname{H-} \operatorname{A-} \operatorname{I} \operatorname{I} \operatorname{I-} \operatorname{I} \operatorname{I} \operatorname{I-} \operatorname{I} \operatorname{I-} \operatorname{I} \operatorname{I-} \operatorname{$

MS: m/z = 288 (M+1)

実施例415

trans-N-シクロペンチルー4ー [(4-メチルー1H-インダゾールー

5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 314 (M+1)

実施例390の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例416の化合物を合成した。ただし、実施例408で得たtrans-4-[(4-メチル-1

5 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いた。 実施例416

t r a n s - N - ブチルー4 - [(4 - メチルー1H - インダゾールー5 - イル) オキシ]シクロヘキサンアミン・一塩酸塩

MS : m/z = 302 (M+1)

10 実施例391の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例417の化合物を合成した。ただし、実施例408で得たtrans-4-[(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いた。 実施例417

 $trans-N-\{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル} アセトアミド$

MS : m/z = 288 (M+1)

実施例 399 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 418 の化合物を合成した。ただし、実施例 417 で得た $trans-N-\{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを$

20 原料に用いた。

15

実施例418

 $\operatorname{trans-N-}\operatorname{TT}\operatorname{N-}\operatorname{4-}\left[\left(4-\operatorname{JT}\operatorname{N-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{J}\operatorname{J}\operatorname{N-}\operatorname{5-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{5-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{4-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}\operatorname{1H-}$

融点:150~151℃

25 実施例419

trans-N, N-ジェチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-1ル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

(a) $trans-N-エチル-N-\{4-[(4-メチル-1H-インダゾ-ル-5-イル) オキシ] シクロヘキシル <math>\}$ アセトアミドの合成

実施例391の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 実施例418で得たtrans-N-エチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

(b) trans-N, $N-\Im x + N-4-[(4-\Im x + N-1) + N-4 + N-4]$

5 一ルー5ーイル)オキシ]シクロヘキサンアミンの合成

t r a n s - N - エチルー4 - [(4 - メチルー1 H - インダゾールー5 - イル) オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いて、実施例399の方法に準じて反応を行ない、<math>t r a n s - N, N - ジエチルー4 - [(4 - メチルー1 H - インダゾールー5 - イル) オキシ]シクロヘキサンアミンを得た。

10 MS: m/z = 302 (M+1)

実施例 140 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 420 の化合物を合成した。ただし、実施例 409 で得た t r a n s -3 -1 (4 - $\cancel{-}$ $\cancel{-}$

15 t r a n s - N - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1

MS : m/z = 287 (M+1)

実施例 3 9 0 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 4 2 1 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 0 9 で得た t r a n s - 3 - [(4 - y + v - 1

20 H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いた。
実施例421

trans-N, N-ジェチル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-14ル) オキシ]シクロヘキサンアミン・一塩酸塩

MS: m/z = 302 (M+1)

25 実施例422

4-メチル-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1 H-インダゾールの合成 (a) t-ブチル 3- [(4-メチル-1 H-インダゾール5-イル)オキシ] ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

実施例402で得た5ーヒドロキシー4ーメチルー1Hーインダゾール(4.1

7g, 28.1mmol)、tーブチル 3ーヒドロキシピペリジンー1ーカルボキシレート(5.62g, 27.9mmol)、テトラヒドロフラン(100ml)の混合物に氷冷下、ジベンジルジカルボキシレート(10.1g, 33.9mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液を滴下し、30分後室温に5 昇温して16時間攪拌した。反応液を濃縮後、1Nー水酸化ナトリウム水溶液(250ml)を加えてクロロホルム(150ml)で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1で溶出)で精製し、tーブチル3ー[(4ーメチルー1Hーインダゾール5ーイル)オキシ]ピペリジンー1ーカルボキシレートの粗生成物(tーブチル3ーヒドロキシピペリジンー1ーカルボキシレートとの混合物、3.46g)を得た。

- (b) 4-メチル-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾー ルの合成
- 15 t ーブチル 3 [(4-メチル-1H-インダゾール5-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボキシレートの粗生成物(3.46g)のメタノール(15ml)溶液に4N-塩酸/ジオキサン溶液(15ml)を滴下し、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた塩酸塩に1N-水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を加えた後に、酢酸エチル(60ml)で2回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1~クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=20/1/1で溶出)で精製し、4-メチル-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール(1.51g,2段階23%)を得た。
- 25 融点:183~185℃

実施例423

4-メチルー5- [(1-メチルピペリジンー3-イル) オキシ] -1 H-インダゾールの合成

実施例422で得た4-メチル-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-

インダゾール(46mg, 0.20mmol)のメタノール溶液(1.0ml)に酢酸(0.060ml)を添加し、パラホルムアルデヒド(30mg, 1.0mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(63mg, 1.0mmol)のメタノール(1.0ml)溶液を加え、室温で518時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液(0.8ml)を加え、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5/15/1で溶出)で精製し、4-メチル-5-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]-1H-インダゾール(34mg, 70%)を得た。

10 MS: m/z = 246 (M+1)

実施例423の方法に準じて行い、以下に示す実施例424~実施例427の 化合物を合成した。

実施例424

4-メチル-5-[(1-プロピルピペリジン-3-イル)オキシ]-1H-イ

15 ンダゾール

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例425

20 MS: m/z = 274 (M+1)

実施例426

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0. 91 (1H, d, J=6.6 Hz),

25 1. 30-1. 50 (2H, m), 1. 67-1. 78 (1H, m), 1.

90-1. 99 (1H, m), 2. 10-2. 22 (2H, m), 2. 3

8 (3H, s), 2. 53-2. 61 (1H, m), 2. 61-2. 71

(1H, m), 2. 82-2. 90 (1H, m), 4. 02-4. 13 (3

H, m), 7. 10 (2H, d, J=9. 0 Hz), (1H, d, J=9. 0

Hz), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例427

191

5 MS : m/z = 286 (M+1)

実施例 423 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 428 ~実施例 432 の 化合物を合成した。ただし、実施例 377 で得た 5-(ピペリジン-3-イルオキシ) -1 H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例428

10 5- [(1-メチルピペリジン-3-イル) オキシ] -1H-インダゾール MS: m/z=232 (M+1)

実施例429

5- [$(1- \mathcal{J}$ ロピルピペリジン-3-イル) オキシ] -1 H-インダゾール MS: m/z=260 (M+1)

15 実施例430

5-[(1-イソプロピルピペリジン-3-イル)オキシ]-1H-インダゾール

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 0. 91 (6H, d, J=6.6Hz), 1. 20-1. 37 (1H, m), 1. 37-1. 57 (1H, m), 1.

20 64-1.76 (1H, m), 1.96-2.20 (3H, m), 2.58 -2.67 (1H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 2.90-3. 01 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J=2.1,8.8Hz), 7.20 (1H,d,J=1.9Hz), 7.41 (1H,d,J=9.0Hz), 7.91 (1H,s), 12.8

実施例431

25

7 (1H, s).

5-[(1-シクロペンチルピペリジン<math>-3-イル) オキシ]-1H-インダゾール

MS : m/z = 286 (M+1)

実施例432

5-[(1-シクロブチルピペリジン-3-イル)オキシ]-1H-インダゾール

MS : m/z = 272 (M+1)

5 実施例423の方法に準じて行い、以下に示す実施例433~実施例436の 化合物を合成した。ただし、実施例404で得た4-メチル-5-(ピペリジン -4-イルオキシ)-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例433

4-メチル-5-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]-1H-イン

10 ダゾール

MS : m/z = 246 (M+1)

実施例434

4-メチルー5- [(1-プロピルピペリジンー4-イル) オキシ] -1 H-インダゾール

15 MS: m/z = 274 (M+1)

実施例435

融点:134~136℃

20 実施例436

25

5-[(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)オキシ] - 4-メチルー 1H-インダゾール

融点:140~143℃

実施例423の方法に準じて行い、以下に示す実施例437~実施例440の化 合物を合成した。ただし、実施例379で得た5-(アゼパン-4-イルオキ

シ)-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例437

5 - [(1-メチルアゼパン-4-イル)オキシ]-1H-インダゾール

MS : m/z = 246 (M+1)

実施例438

5-[(1-プロピルアゼパン-4-イル)オキシ] -1H-インダゾール

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例439

5 5- [(1-イソプロピルアゼパン-4-イル)オキシ] -1H-インダゾール

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例440

5-[(1-シクロペンチルアゼパン-4-イル)オキシ] -1H-インダゾ

10 ール

融点:138~140℃

実施例 423 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 441 ~実施例 444 の 化合物を合成した。ただし、実施例 407 で得た 5-(アゼピン-4-イルオキシ)-4-メチル-1 H-インダゾールを原料に用いて合成した。

15 実施例441

4-メチルー5- [(1-メチルアゼパンー4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール

MS : m/z = 260 (M+1)

実施例442

20 4-メチルー5-[(1-プロピルアゼパンー4-イル) オキシ] - 4-メチルー1 H-インダゾール

MS: m/z = 288 (M+1)

実施例 4 4 3

5- [(1-イソプロピルアゼパン-4-イル) オキシ] -4-メチル-1H

25 ーインダゾール

MS: m/z = 288 (M+1)

実施例 4 4 4

5-[(1-シクロペンチルアゼパン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1 H-インダゾール 融点:126~131℃

実施例423の方法に準じて行い、以下に示す実施例445~実施例449の 化合物を合成した。ただし、実施例410で得たcis-4-[(4-メチルー 1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いて 合成した。

実施例 4 4 5

5

cis-N, N-ジメチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 274 (M+1)

10 実施例446

 $cis-N-\{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シ$ クロヘキシル $\}-N-$ プロピルアミン

MS: m/z = 288 (M+1)

実施例 4 4 7

15 cis-N-ブチルー4-[(4-メチルー1H-インダゾールー5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 302 (M+1)

実施例448

cis-N-イソプロピルー4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イ

20 ル) オキシ] シクロヘキサンアミン

融点:166~168℃

実施例449

cis-N-シクロペンチルー4ー [(4-メチル-1H-インダゾール-5- イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

25 融点:153~155℃

実施例450

2 ー [3-(1H-インダゾールー5-イルオキシ) ピペリジン-1-イル] エタノールの合成

実施例377で得た5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾー

ル (43 mg, 0.20 mm o 1)、2-3-ドエタノール (84 mg, 0.49 mm o 1)、炭酸カリウム (70 mg, 0.50 mm o 1)、N, Nージメチルホルムアミド (1 m 1) の混合物を室温で24時間攪拌した。ろ過にて沈殿を除去し、トルエン共沸により溶媒を留去し、残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/トリエチルアミン/エタノール=20/1/1で溶出)で精製し、2-[3-(1H-1) + 1] で溶出)で精製し、2-[3-(1H-1) + 1] でおり ジンー1ーイル エタノール (17 mg, 32%)を得た。

MS : m/z = 261 (M+1)

実施例451

2 - {3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] ピペリジン - 1 - イル}エタノール

15 MS: m/z = 276 (M+1)

実施例450の方法に準じて行い、以下に示す実施例452の化合物を合成した。ただし、実施例404で得た4-メチル-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例452

20 $2-\{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ピペリジ$ $ン-1-イル<math>\}$ エタノール

MS : m/z = 2.76 (M+1)

実施例450の方法に準じて行い、以下に示す実施例453の化合物を合成した。ただし、実施例379で得た5-(アゼパン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例453

25

2-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) アゼパン-1-イル] エタノール

MS : m/z = 276 (M+1)

実施例450の方法に準じて行い、以下に示す実施例454の化合物を合成した。ただし、実施例407で得た5-(アゼピン-4-イルオキシ)-4-メチル-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例454

5 $2-\{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] アゼパン <math>-1-イル\}$ エタノール

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 30-1. 60 (1H, m), 1. 65-1. 85 (3H, m), 1. 85-2. 06 (2H, m), 2. 36 (3H, s), 2. 62 (2H, t, J=5. 9Hz), 2. 65-2. 77

10 (1 H, m), 3. 44 (2 H, t, J=6. 4 Hz), 4. 22-4. 42 (2 H, m), 7. 08 (1 H, d, J=8. 8 Hz), 7. 27 (1 H, d, J=8. 8 Hz), 7. 99 (1 H, s), 12. 85 (1 H, s).

実施例455

25

5-[(1-アセチルピペリジン-3-イル)オキシ] - 4-メチル-1H-15 インダゾールの合成

実施例 422で得た 4-メチル-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1 H -インダゾール(92 mg, 0.40 mm o l)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(77 mg, 0.40 mm o l)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾ

- 20 一ル (54mg, 0.40mmol)、N, Nージメチルホルムアミド (1.5 ml) の混合物にトリエチルアミン (0.14ml, 1.0mmol) を加え室温19時間攪拌した。酢酸エチル (10 ml) /トルエン (10 ml) の混合溶液で希釈し、水、飽和重曹水で順に洗浄した。炭酸カリウムで乾燥後、濃縮乾固し5-[(1-アセチルピペリジン-3-イル) オキシ] 4-メチル-1
- 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 30-1. 55 (1H, m), 1. 60-2. 05 (6H, m), 2. 34 (3H, s), 3. 10-4. 46 (5H, m), 7. 10-7. 20 (1H, m), 7. 29 (1H, t, J=

7. 9 Hz), 8. 01 (1H, s), 12. 88 (1H, s).

Hーインダゾール(84mg, 76%)を得た。

実施例455の方法に準じて行い、以下に示す実施例456の化合物を合成した。ただし、実施例377で得た5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例456

5 5-[(1-アセチルピペリジン-3-イル) オキシ] - 1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.30-1.58 (1H, m),

1.58-2.07(6H, m), 2.34(3H, s), 3.13-4.

52(5H, m), 7.29(1H, dt, J=2.6, 9.0Hz), 7.

22-7.29(1H, m), 7.39-7.47(1H, m), 8.04

10 (1H, s), 12.91(1H, s).

実施例 455 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 457 の化合物を合成した。ただし、実施例 404 で得た 4- メチルー5- (ピペリジンー4- イルオキシ) -1 Hーインダゾールを原料に用いて合成した。

実施例457

15 5- [(1-アセチルピペリジン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール

融点:161~163℃

実施例455の方法に準じて行い、以下に示す実施例458の化合物を合成した。ただし、実施例379で得た5-(アゼパン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例458

20

5-[(1ーアセチルアゼパン-4ーイル) オキシ] - 1Hーインダゾール 1 H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.60-1.80(3H, m), 1.8 0-2.40(7H, m), 3.44-3.87(3H, m), 4.43-4.

25 56 (1H, m), 7. 02-7. 10 (1H, m), 7. 10-7. 22 (2H, m), 7. 97 (1H, s).

実施例455の方法に準じて行い、以下に示す実施例459の化合物を合成した。ただし、実施例407で得た5-(アゼピン-4-イルオキシ)-4-メチル-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例459

5-[(1-アセチルアゼパン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 70-2. 10 (10H, m),

5 2. 37 (3H, s), 3. 38-3. 53 (3H, m), 4. 26-4. 4

2 (1H, m), 7. 07-7. 19 (1H, m), 7. 19-7. 31 (1H, m), 8. 00 (1H, s), 12. 86 (1H, s).

実施例 455 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 460 の化合物を合成した。ただし、実施例 410 で得た cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾ

10 ールー5ーイル)オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いて合成した。

実施例460

 $cis-N-\{4-[(4-メチル-1H-インダゾール5-イル) オキシ] シ$ クロヘキシル $\}$ アセトアミド

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 50-1. 70 (6H, m), 1. 15 70-1. 94 (5H, m), 2. 43 (3H, s), 3. 63 (1H, s), 4. 35 (1H, s), 7. 10 (1H, d, J=9. 2Hz), 7. 27 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 94 (1H, s), 8. 00 (1H, s), 12. 85 (1H, s).

実施例461

20 5- [(1-エチルピペリジン-3-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-イ ンダゾールの合成

実施例455で得た5-[(1-アセチルピペリジン-3-イル)オキシ]-4-メチル-1H-インダゾール(55.1mg,0.202mmo1)、水素化リチウムアルミニウム(40mg,1.1mmo1)、テトラヒドロフラン(2ml)の混合物を80℃で2.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、水(0.04ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(0.08ml)、水(0.12ml)を順に加えた。ろ過にて沈殿を除去し、溶媒を留去後、残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5/15/1で溶出)で精製し、5-「(1-エチルピペリジン-3-イル)オ

キシ] -4 - x + y - y + y - y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y +

実施例461の方法に準じて行い、以下に示す実施例462の化合物を合成した。ただし、実施例456で得た5-[(1-アセチルピペリジン-3-イル)

5 オキシ] - 1 H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例462

25

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.89 (3H, t, J=7.2Hz), 1.26-1.48 (2H, m), 1.62-1.72 (1H, m), 1.8 10 4-2.05 (3H, m), 2.27 (2H, q, J=4.2Hz), 2.3 3 (3H, s), 2.50-2.60 (1H, m), 2.78-2.87 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=8.8Hz), 7.23 (1H, d, J=9.0Hz), 7.96 (1H, s), 12.83 (1H, s).

5-[(1-エチルピペリジン-3-イル)オキシ]-1H-インダゾール

15 実施例461の方法に準じて行い、以下に示す実施例463の化合物を合成した。ただし、実施例457で得た5-[(1-アセチルピペリジン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。 実施例463

5- [(1-エチルピペリジン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-イ 20 ンダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0. 98 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 56-1. 70 (2H, m), 1. 81-1. 92 (2H, m), 2. 0 3-2. 16 (2H, m), 2. 30 (2H, q, J=4. 2Hz), 2. 3 9 (3H, s), 2. 62-2. 72 (2H, m), 4. 08-4. 18 (1 H, m), 7. 11 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 27 (1H, d, J=9. 2Hz), 8. 00 (1H, s), 12. 86 (1H, s).

実施例461の方法に準じて行い、以下に示す実施例464の化合物を合成した。ただし、実施例458で得た5-[(1-アセチルアゼパン-4-イル)オキシ]-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例464

実施例461の方法に準じて行い、以下に示す実施例465の化合物を合成し 5 た。ただし、実施例459で得た5-[(1-アセチルアゼパン-4-イル)オ キシ]-4-メチル-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例465

- 10 ${}^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 0. 96 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 40-1. 57 (1H, m), 1. 68-1. 85 (3H, m), 1. 8 5-2. 04 (2H, m), 2. 36 (3H, s), 2. 40-2. 68 (4 H, m), 4. 34-4. 41 (1H, m), 7. 08 (1H, d, J=9. 1Hz), 7. 27 (1H, d, J=9. 5Hz), 7. 99 (1H, s),
- 15 12.85 (1H, s).

実施例 461 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 466 の化合物を合成した。ただし、実施例 460 で得た $cis-N-\{4-[(4-メチル-1H-インダゾール <math>5-$ イル)オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを原料に用いて合成した。

20 実施例466

cis-N-x チルー 4-[(4-x) チルー 1H-1 H-1 H-1

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例467

25 4-メトキシー1H-インダゾールー5-イル メタンスルホネートの合成

 (a) 2-メトキシー1-(メトキシメトキシ)-4-ニトロベンゼンの合成
 2-メトキシー4-ニトロフェノール(1.0g, 5.91mmol)のジクロロメタン(20ml)溶液に、0℃にてN, Nージイソプロピルエチルアミン(1.24ml, 7.09mmol)、クロロメトキシメチルエーテル(0.4

94m1,6.50mmo1)、臭化テトラブチルアンモニウム (218mg,0.591mmo1)を加え、1時間後室温に昇温した。15時間後、水(50ml)に移しクロロホルム (50ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、2-メトキシ-1-(メトキシメトキシ)-4-ニトロベンゼン (1.26g,100%)を得た。

(b) N-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成

2-メトキシ-1-(メトキシメトキシ)-4-ニトロベンゼン(1.2g,

- 5.63mmol)の酢酸エチル(30ml)溶液に、室温にて10%-Pd/C(120mg)を加え水素雰囲気下にした。30分後、セライトろ過しろ液を減圧濃縮した。得られた残渣の酢酸エチル(30ml)溶液に、0℃にてピリジン(0.546ml、6.75mml)、塩化ピバロイル(0.763ml、6.19mmol)を加え、室温に昇温した。15時間後、反応溶液に飽和炭酸水素
 15. すりリウム水溶液を加え、これを水(100ml)に移し酢酸エチル(50ml
- 15 ナトリウム水溶液を加え、これを水(100ml)に移し酢酸エチル(50ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、N-[3-メトキシー4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2,2-ジメチルプロパンアミド(1.48g、98%)を得た。
- 20 (c) N-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成

N-[3-メトキシー4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド(500 mg, 1.87 mm o l)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、-15 $^{\circ}$ にて 1.59 M-n-ブチルリチウム(2.94 ml, 4.

25 68 mm o 1) を滴下し、0℃まで徐々に昇温した。2時間後、ヨウ化メチル(0.175 m 1,2.81 mm o 1)のテトラヒドロフラン(0.5 m 1)溶液を滴下し、1時間後室温に昇温した。14時間後、反応溶液を水(50 m 1)に移し酢酸エチル(30 m 1 × 3)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、N-[3-メトキシー4-(メ トキシメトキシ) -2-メチルフェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド (424mg, 81%)を得た。

4-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタンスルホネートの合成

N-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル]-2,2-iジメチルプロパンアミド(300mg, 1.07mmo1)のメタノール (3 ml) 溶液に、室温において 6 N-塩酸水溶液 (0.355 ml, 2.13 mmol)を滴下した。18時間後、反応溶液を水(30ml)に移し、酢酸工 チル(30ml×2)で抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸 10 マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣のピリジン (3 ml) 溶液に、0℃にてメタンスルホニルクロリド(0.091m1, 1.17 mm o 1)を加え、60℃に加温した。2.5時間後、反応溶液を減圧濃縮して 得られた残渣を水(50ml)に移し、酢酸エチル(30m1×2)で抽出し、 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲ 15 ルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、4-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-2-メトキシ-3-メチルフェニ

(e) 4-(アセチルアミノ)-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタン スルホネートの合成 20

ル メタンスルホネート(338mg, 100%)を得た。

4-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-2-メトキシ-3-メチル フェニル メタンスルホネート (223mg, 0.707mmol) のn-ブタ ノール(2m1)溶液に、室温にて20%-硫酸水溶液(4m1)を滴下し、10 0℃に昇温した。14時間後、反応溶液を氷(50ml)に移し、水酸化ナトリ ウム水溶液でpH=11とした。これを酢酸エチル(50ml×3)で抽出し、 25 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣の酢 酸エチル(5 ml)溶液に、室温にてピリジン(0.069 ml,0.848 mmol)、無水酢酸(0.073ml, 0.778mmol)を加え、60℃ に昇温した。2時間後、反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル \rightarrow クロロホルム/酢酸エチルで溶出)で精製、4-(アセチルアミノ)-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタンスルホネート(154 m g ,79%)を得た。

- (f) 1ーアセチルー4ーメトキシー1Hーインダゾールー5ーイル メタン 5 スルホネートの合成
 - 4-(アセチルアミノ)-2-メトキシー3-メチルフェニル メタンスルホネート (150 mg, 0.549 mm o l) の酢酸エチル (1.5 ml) 溶液に、室温にて無水酢酸 (155?l, 1.65 mm o l)、臭化テトラブチルアンモニウム (8.8 mg, 0.0274 mm o l)、酢酸カリウム (108 mg, 1.
- 10 10mmol)、亜硝酸イソアミル(0.096ml, 0.274mmol)を加えた。8時間後、亜硝酸イソアミル(0.037ml, 0.713mmol)を追加した。更に2時間後、水(20ml)に移し酢酸エチル(20ml×2)抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で15 精製し、1-アセチルー4-メトキシー1H-インダゾールー5-イル メタンスルホネート(110mg, 70%)を得た。
 - (g) 4-メトキシー1H-インダゾール-5-イル メタンスルホネートの 合成

1-アセチルー4-メトキシー1H-インダゾールー5-イル メタンスルホ 20 ネート (100mg, 0.352mmo1)のテトラヒドロフラン (1.0 ml)、メタノール (1.0ml)溶液に、室温にて2M-水酸化リチウム水溶液 (0.352ml, 0.704mmol)を加えた。1時間後、水 (10ml)に移し酢酸エチル (20ml×2)抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 25 (ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、4-メトキシー1H-インダゾールー5-イル メタンスルホネート (80mg, 94%)を得た。

融点:130~131℃

実施例468

4-クロロー1H-インダゾールー5-オールの合成

参考例 4 で得た 1 H - インダゾール- 5 - オール(1. 6 0 g, 0. 0 1 1 9 mol)のテトラヒドロフラン(5 0 m 1)溶液に、室温にてN - クロロコハク酸イミド(1. 5 9 g, 0. 0 1 1 9 mol)を加えた。1 時間後、4 0 \mathbb{C} に昇温し更に 2 時間後、5 0 \mathbb{C} とした。5 時間後、反応溶液を水(1 0 0 m 1)に移し、

5 酢酸エチル (100m1×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで 乾燥し、これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し4ークロロー1Hーインダゾールー5 ーオール (1.7365g, 86%) を得た。

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 7. 09 (1H, d, J=8.8Hz) \langle 10 7. 33 (1H, d, J=8.8Hz) \langle 7. 90 (1H, s) \langle 9. 71 (1H, s) \langle 13. 10 (1H, s) \rangle

実施例469

4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールの合成

(a) 4-メトキシー1H-インダゾールー5-イル 2-二トロベンゼンス 15 ルホネートの合成

実施例 467 の方法に準じて反応を行ない合成した。ただし、実施例 467 (c) で合成したN-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドを原料に用いた。

- (b) 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールの合成
- 4ーメトキシー1Hーインダゾールー5ーイル 2ーニトロベンゼンスルホネート(40mg, 0.115mmol)のN、Nージメチルホルムアミド(1ml)溶液に、0℃にて炭酸セシウム(45mg, 0.137mmol)、チオフェノール(24ml, 0.229mmol)を加えた。30分後、反応溶液を水(20ml)に移し、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。有機層を無水25 硫酸マグネシウムで乾燥し、これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し4ーメトキシー1Hーインダゾールー5ーオール(19mg, 100%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 3. 97 (3H, s), 6. 95 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 00 (1H, d, J=8. 7Hz), 8. 01 (1

H, s), 8. 57 (1H, s), 12. 81 (1H, s).

実施例385の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例470の化合物を合成した。ただし、実施例468で合成した4ークロロー1Hーインダゾールー5ーオールを原料に用いた。

5 実施例 4 7 0

 $\operatorname{trans} - 3 - [(4-\rho - 1 H - 1 + 1 - 4 - 2 f f - \mu - 5 - 4 \mu)]$ オキシ]シクロヘキサンアミン

融点:142~144℃

実施例470の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例471の化合物 10 を合成した。ただし、実施例468で合成した4ークロロー1Hーインダゾール -5ーオールを原料に用いた。

実施例471

cis-3-[(4-)000-1H-)(4-)000-1H-) オキシ]シクロヘキサンアミン

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0. 92 (1H, m), 1. 17 (1H, m), 1. 23 (2H, m), 1. 70 (2H, m), 1. 96 (1H, m),
 2. 10 (1H, m), 2. 53 (1H, m), 4. 16 (1H, m), 7. 3
 0 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 45 (1H, d, J=9. 0Hz), 8. 01 (1H, s).
- 20 実施例470の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例472の化合物を合成した。ただし、実施例468で合成した4ークロロー1Hーインダゾールー5ーオールを原料に用いた。

実施例472

t r a n s - 4 - [(4 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ]シク 25 ロヘキサンアミン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 13 (2H, m), 1. 42 (2H, m), 1. 75 (2H, m), 1. 98 (2H, m), 2. 62 (1H, m), 4. 17 (1H, m), 7. 30 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 44 (1H, dd, J=0. 8, 9. 0Hz), 8. 01 (1H, d, J=0. 8Hz).

実施例 4 7 3

5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールの合成

(a) 4-メトキシー3-(トリフルオロメチル)アニリンの合成

2-メトキシー5-ニトロベンゾトリフルオライド(5.08g, 23.0

5 mmo1)のメタノール(200m1)溶液に10%Pd-C(50%含水物,250mg)を添加し、室温で常圧の水素雰囲気下3.5時間保温攪拌した。セライトろ過した後、減圧濃縮乾固して、4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリン(4.67g,100%)を得た。

MS : m/z = 192 (M+1)

10 (b) N- [4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] -2, 2 -ジメチルプロパンアミドの合成

4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリン(4.29g,22.4 mmol)のジクロロメタン(45.0ml)溶液にトリエチルアミン(6.24ml,44.8mmol)を添加し、氷冷した後、塩化ピバロイル(2.84

- 15 g, 23.5 mm o 1)を0~5℃で滴下した。 室温まで昇温して1時間保温 攪拌した。5%-重炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで分配し、有機相を5% 食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮してN-[4-メトキシー3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,2-ジメチルプロパン アミド(6.16g,100%)を得た。
- 20 $^{1}\text{H-NMR}$ (CDC1₃) δ ; 1. 32 9H, s), 3. 89 (3H, s), 6. 96 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 31 (1H, br s), 7. 63 (1H, d, J=2. 8Hz), 7. 76 (1H, dd, J=2. 8, 8. 9Hz).
- (c) N-[4-メトキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニ25 ル]-2、2-ジメチルプロパンアミドの合成

N- [4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド(5.90g, 21.4 mm o 1) のテトラヒドロフラン (70.0m1) 溶液を $-10\sim-15$ \mathbb{C} に冷却後、1.57M \mathcal{I} ルマルーブチルリチウム \mathcal{I} ヘキサン溶液(33.5m1, 52.5mm o 1)を内温0 \mathbb{C}

- 10 ${}^{1}H-NMR$ (CDC1₃) δ ; 1. 35 (9H, s), 2. 31 (3H, q, J=2. 9Hz), 3. 86 (3H, s), 6. 87 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 08 (1H, br s), 7. 57 (1H, d, J=9. 0Hz).
- (d) 4-メトキシー2-メチルー3-(トリフルオロメチル)アニリンの合 15 成

N- [4-メトキシー2-メチルー3-(トリフルオロメチル)フェニル]ー2,2-ジメチルプロパンアミド(3.15g,10.9mmol)と水酸化カリウム(3.20g,57.1mmol)をエチレングリコール(31.0ml)中で徐々に160℃まで昇温して20時間保温攪拌した。反応液を水とクロロホルムで分配抽出し、有機相を1N塩酸水溶液で水相抽出し、この水相を2N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にしクロロホルムで再度3回抽出を行った。得られた有機相はあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して4-メトキシー2-メチルー3-(トリフルオロメチル)アニリン(1.10g,49%)を得た。

- 25 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ ; 2. 25 (3H, q, J=2. 4Hz), 3. 79 (3H, s), 6. 76 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 82 (1H, d, J=8. 8Hz).
 - (e) 1-アセチルー5-メトキシー4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールの合成

4ーメトキシー2ーメチルー3ー(トリフルオロメチル)アニリン(513 mg, 2.50mmol)の酢酸エチル(3.0ml)溶液に無水酢酸(377μl, 4.00mmol)を室温で滴下した。固化した反応液に酢酸エチル(4.5ml)を加え、徐々に65℃まで昇温して15分間保温攪拌した。生成した反 応液を室温まで冷却後、無水酢酸(708μl, 7.50mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド(40.3mg, 0.125mmol)、酢酸カリウム(491mg, 5.00mmol)、亜硝酸イソペンチル(437μl, 3.25mmol)を順に室温で加え、徐々に65℃まで昇温して6時間保温攪拌した。冷却後、水と酢酸エチルで分配抽出し、有機相を5%食塩水で洗浄後、無10水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物(800mg)を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1~6/1で溶出)で精製し、1ーアセチルー5ーメトキシー4ー(トリフルオロメチル)ー1Hーインダゾール(496mg, 77%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 2. 79 (3H, s), 4. 00 3H, 15 s), 7. 33 (1H, d, J=9. 2Hz), 8. 24 (1H, m), 8. 63 (1H, d, J=9. 2Hz).

(f) 5-メトキシー4-(トリフルオロメチル)-1 H-インダゾールの合成

1-アセチルー5-メトキシー4ー(トリフルオロメチル)-1H-インダゾ 20 ール(493mg, 1.91mmol)のメタノール(3.8ml)とテトラヒドロフラン(3.8ml)の混合溶液に6N-水酸化ナトリウム水溶液(3.8ml,23mmol)を室温で滴下し、さらに室温で5時間保温攪拌した。生成した反応液に12N-塩酸水溶液(1.5ml)と1N塩酸水溶液(約2ml)を順次滴下してpH8~9にし、有機溶媒を減圧留去した。生じた白色沈殿物を25 水で希釈してろ過、水洗し、減圧乾燥して5-メトキシー4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール(400mg,97%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 3. 98 (3H, s), 7. 27 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 67 (1H, d, J=9. 0Hz), 8. 20 (1H, m).

4- (トリフルオロメチル) -1H-インダゾール-5-オールの合成

実施例474

実施例473で得た5-メトキシー4ー(トリフルオロメチル)-1Hーインダゾール(395mg, 1.83mmol)のジクロロメタン(5.0ml)懸濁溶液を $-30\sim-40$ に冷却後、1 M三臭化ほう素/ジクロロメタン溶液(3.84ml, 3.84mmol)を5分間で滴下した。-30 から徐々に20 でまで昇温して5.5 時間保温攪拌した。 生成した反応液を $0\sim5$ でに冷却後、氷水に注入した後、5%重炭酸ナトリウム水溶液でpH5~6に調整し、クロロホルム(不溶物有り)、酢酸エチルで順次抽出した。 各有機相をそれぞ

- 10 れ5% 食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮してクロロホルム相から原料5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールメインの粗生成物(280mg)を、酢酸エチル相から4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-オールメインの粗生成物(145mg)を得た。後者をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/
- 15 酢酸エチル= 4/1で溶出)で精製し、4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-オール(<math>95mg, 26%)を得た。

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 7. 12 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 66 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 91 (1H, m), 10, 23 (1H, s), 13. 25 (1H, br s).

20 実施例407の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例475の化合物を合成した。ただし実施例474で得た4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 4 7 5

5-(アゼパン-4-イルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イン 25 ダゾール

 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ ; 1. 57-1. 70 (1H, m), 1. 85 -2. 20 (5H, m), 2. 86-3. 12 (4H, m), 4. 72 (1H, m), 7. 19 (1H, d, J=9. 1Hz), 7. 61 (1H, d, J=9. 1Hz), 8. 16 (1H, m).

実施例476

2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)アニリンの合成

常圧水素雰囲気下、実施例352で得た5-(2-ニトロフェノキシ)-1H -インダゾール(56.7mg, 0.222mmol)の酢酸エチル(3ml)

5 とメタノール (3 m 1) の混合溶液を室温にて1.5 時間攪拌した。これをろ過した後、ろ液を濃縮し、2 - (1 H - インダゾール - 5 - イルオキシ) アニリン (34.5 m g, 69%) を得た。

MS : m/z = 226 (M+1)

実施例477

10 N- [2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) フェニル] アセトアミドの合成

実施例 476 で得た 2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) アニリン (34 mg, 0.151 mm o 1) のピリジン (1 m 1) 溶液中に、室温にて無水酢酸 (0.04 m 1) を加えて、これを室温にて <math>2 時間攪拌した。反応液を 0

- 15 \mathbb{C} まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減 圧留去して得られた残渣を、テトラヒドロフラン(1m1)とメタノール(1m1)との混合溶液中に、1N-水酸化ナトリウム水溶液(1m1)を加え、室温 にて1時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に加えて、クロロホルムで抽出した。
- 20 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製することに より、N-[2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)フェニル] アセトア ミド(32mg, 79%)を得た。

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2.05 (3H, s), 6.70-25 6.79 (1H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0Hz), 7.57 (1H, d, J=9.0Hz), 7.95-8.05 (2H, m), 9.49 (1H, s), 13.09 (1H, br s).

実施例478

メチル 2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンゾエートの合成 (a) メチル 2-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ) ベンゾエートの合成

- 5ーフルオロー2ーニトロトルエン (1.0g, 6.45 mm o 1) とサリチ ル酸メチルエステル (1.18g, 7.74 mm o 1) のN, Nージメチルホル ムアミド (8 m 1) 溶液に、炭酸カリウム (1.16g, 8.39 mm o 1) を加え、これを140℃にて1時間攪拌した。反応後、0℃まで冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。これを濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラ
- 10 フィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1で溶出)にて精製し、メチル 2-(3-)メチル-4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート(1.88g,85%)を得た。
 - $^{1}H-NMR$ (CDC1₃) δ ; 2.59 (3H, s), 3.78 (3H,
 - s), 6. 70-6. 82 (2H, m), 7. 12 (1H, dd, J=11,
- 15 8. 0 H z), 7. 35 (1 H, d d d, J=1. 1, 7. 5, 7. 5 H z), 7. 56-7. 65 (1 H, m), 8. 02 (1 H, d d, J=1. 3, 7. 5 H z), 8. 05 (1 H, d, J=8. 0 H z).
 - (b) メチル 2-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ベンゾエートの合成
- 20 常圧水素雰囲気下、メチル 2-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ) ベン ゾエート(1.85g,6.44mmol)の酢酸エチル(15ml)とメタノ ール(8ml)の混合溶液を室温にて5時間攪拌した。これをろ過した後、ろ液 を濃縮し、メチル 2-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ベンゾエート (1.52g,92%)を得た。
- 25 1 H-NMR (CDCl₃) δ ; 2. 16 (3H, s), 3. 87 (3H, s), 6. 65-6. 82 (3H, m), 6. 85 (1H, dd, J=1. 1, 8. 4Hz), 7. 06 (1H, dd, J=1. 1, 7. 7Hz), 7. 30-7. 40 (1H, m), 7. 85 (1H, dd, J=1. 7, 7. 7Hz).

PCT/JP02/05609

(c) メチル 2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンゾエートの合成

メチル 2-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ベンゾエート(500 mg, 1.94mmo1)を水(5.7ml)に懸濁させ、これに0℃にて濃塩 酸(1.0ml)、アンモニウム テトラフルオロボレート(693mg)を加えた。この懸濁液に亜硝酸ナトリウム水溶液(134mg/1ml)を滴下した。これに飽和食塩水を加えた後、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた濃青色油状物質をクロロホルム(15 m1)に溶解し、室温にて酢酸カリウム(381mg, 3.88mmo1)と1 8-クラウンー6(15mg)を加えた後、2時間攪拌した。この懸濁液に飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。これを濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=70/1)にて精製し、メチル 2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)ベンゾエート(157mg, 2工程30%)を得15 た。

 $^{1}H-NMR$ (CDC1₃) δ ; 3. 85 (3H, s), 6. 92 (1H, dd, J=1. 0, 8. 3Hz), 7. 12-7. 28 (3H, m), 7. 40-7. 52 (2H, m), 7. 92 (1H, dd, J=1. 8, 7. 9 Hz), 8. 00 (1H, s).

20 実施例479

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) 安息香酸の合成

実施例 478 で合成したメチル 2-(1H-1) グリール -5-1 ルオキシ)ベンゾエート(960 mg,3.58 mm o1)をテトラヒドロフラン(10 m1)とメタノール(5 m1)に溶解させ、これに室温にて1 N - 水酸化ナト 25 リウム水溶液(7 m1)を加えた後に、60 でにて40 分間攪拌した。反応後、これを0 でに冷却し、2 N - 塩酸水を加えてp H 4 とし、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して2-(1H-1) がール -5-1 ルオキシ)安息香酸(790 mg,86%)を得た。

MS : m/z = 255 (M+1)

実施例480

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N-イソブチルベンズアミドの 合成

- 5 実施例479で合成した2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)安息香酸(80.6mg, 0.317mmol)とイソブチルアミン(301mg, 0.412mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml)に溶解させ、これに室温にてジメチルアミン塩酸塩(72.5mg, 0.380mmol)、ドロキシベンゾトリアゾール(47.1mg, 0.349mmol)、トリエチ
- 10 ルアミン(0.09ml, 0.634mmol)を加えた後、2.5時間攪拌した。反応後、これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮し、2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N-イソブチルベンズアミド(47mg, 48%)を褐色固体として得た。
- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0. 80 (6H, d, J=6. 8Hz), 1. 60-1. 80 (1H, m), 3. 06 (2H, t, J=6. 3Hz), 6. 79 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 10-7. 30 (2H, m), 7. 30-7. 45 (2H, m), 7. 50-7. 70 (2H, m), 8. 02 (1H, s), 8. 22 (1H, br s), 13. 1 (1H, br 20 s).

実施例481

2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N, N-ジメチルベンズアミド の合成

実施例479で合成した2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) 安息香 25 酸(80.8mg, 0.318mmmol) とジメチルアミン塩酸塩 (33.7mg, 0.413mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に 溶解させ、これに室温にて1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩(72.5mg, 0.380mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(47.1mg, 0.349mmol)、トリエチルアミン

 $(0.13\,\mathrm{m}\,1,\,0.954\,\mathrm{mm}\,\mathrm{o}\,1)$ を加えた後、2.5時間攪拌した。反応後、これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮し、2ー $(1\,\mathrm{H}-\mathrm{d}\,\nu\,5\,7\,\%)$ を得た。

214

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 2. 93 (3H, s), 2. 89 (3H, s), 6. 78 (1H, d, J=9. 2Hz), 7. 05-7. 20 (2H, m), 7. 40-7. 62 (3H, m), 7. 57 (1H, d, J=9. 2Hz), 8. 02 (1H, s), 13. 1 (1H, br s)

10 実施例482

5

3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N, N-ジメチルベンズアミド の合成

(a) 3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) 安息香酸の合成

3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルを原料に用いて、実施例479の方法 15 に準じて反応を行ない、3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)安息香酸 を合成した。

- (b) 3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N, N-ジメチルベンズアミドの合成
- 3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) 安息香酸を原料に用いて、実施 20 例 481 の方法に準じて反応を行ない、3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N, N-ジメチルベンズアミドを合成した。

MS : m/z = 282 (M+1)

実施例483

[2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)フェニル]メタノールの合成
 実施例478で得たメチル 2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)ベンゾエート(95.6g,0.36mmol)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解させ、これに0℃にて水素化リチウムアルミニウム(44.1mg,1.07mmol)を加え、さらに30分間攪拌した。これに水(0.3ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(0.6 ml)、水(0.9ml)を順に滴下し、

生じた沈殿物をろ過にて除いた。ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、 酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム にて乾燥、濃縮して[2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)フェニル] メタノール(56mg, 65%)を得た。

5 MS: m/z = 241 (M+1)

実施例484

1-[2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)フェニル]-N, N-ジメチルメタンアミン・一塩酸塩の合成

- (a) 1 [2 (1H 1)/5 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/
- 10 Nージメチルメタンアミンの合成

実施例 481 で得た 2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N, N-ジメチルベンズアミドを原料に用いて、実施例 <math>483 の方法に準じて反応を行ない、1-[2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)フェニル]-N, N-ジメチルメタンアミンを合成した。

15 MS: m/z = 268 (M+1)

(b) 1-[2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)フェニル]-N, N-ジメチルメタンアミン・一塩酸塩の合成

1-[2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) フェニル]-N, N-ジメチルメタンアミンをジエチルエーテル(<math>2m1)に溶解させ、0℃にて1N-

MS: m/z = 268 (M+1)

実施例485

25 N-[2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)ベンジル]-2-メチルプロパン-1-アミン・一塩酸塩の合成

実施例 480 で得た 2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) <math>-N-イソ ブチルベンズアミドを原料に用いて、実施例 484 の方法に準じて反応を行ない、 N-[2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンジル]-2-メチルプ

ロパンー1-アミン・一塩酸塩を合成した。

MS : m/z = 296 (M+1)

実施例403(a)の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例486の化合物を合成した。ただし、実施例42で得た5-(4-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾールを原料に用いた。

実施例486

5

実施例 140 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 487 の化合物を 10 合成した。ただし、実施例 42 で得た 5-(4-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾールを原料に用いた。

実施例487

5 ー [(1-メチルピペリジンー4-イル) オキシ]-1 H - インダゾールの合成

15 MS: m/z = 232 (M+1)

実施例399の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例488の化合物を合成した。ただし、実施例486で得た5-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ]-1H-インダゾールを原料に用いた。

実施例488

20 5 - [(1-xチルピペリジン-4-イル) オキシ] -1 H-インダゾールの合成

MS : m/z = 246 (M+1)

実施例489

25

5-{[1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-1H-インダゾールの合成

実施例42で得た5-(4-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾール(100mg、0.460mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液中に、(2-ブロモエチル)メチルエーテル(76.8mg、0.552mmol)炭酸カリウム(159mg、1.15mmol)を加え、室温にて終

夜攪拌した。次に、反応液を0℃にまで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶出)で精製することにより、

5 5-{[1-(2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} -1H- インダゾール (52mg, 41%) を得た。

MS : m/z = 2.7.6 (M+1)

実施例489の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例490~実施例4 91の化合物を合成した。

10 実施例490

 $5-\{[1-(シクロヘキシルメチル) ピペリジン<math>-4-1$ ル] オキシ $\}-1$ H -1ンダゾール

MS : m/z = 3.1.4 (M+1)

実施例491

15 5-{[1-(シクロブチルメチル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-1H-インダゾール

MS : m/z = 286 (M+1)

実施例489の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例492~実施例4 93の化合物を合成した。ただし、参考例4で得た1H-インダゾール-5-オ

ールを原料に用いた。

実施例492

20

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ニコチノニトリル

MS : m/z = 237 (M+1)

実施例493

25 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンゾニトリル

MS : m/z = 236 (M+1)

実施例494

5-(8-アザビシクロ[3.2.1] オクト-3-イルオキシ)-1H-イン ダゾールの合成

(a) 8 ーベンジルー8ーアザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーオール の合成

218

8ーベンジルー8ーアザビシクロ [3.2.1] オクタンー3ーオン(1.0g,4.64mmol)をテトラヒドロフラン (16ml)に溶解させ、これ たー78℃にて1Mー水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液 (11.6ml,11.6mmol)を10分間かけて滴下し、さらに1時間攪拌した。これに水を滴下し、過剰の反応剤をクエンチした後、2Nー塩酸水と酢酸エチルを加え、分液した。水層を2Nー水酸化ナトリウム水溶液にてpH10以下としてから酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して8ーベンジルー8ーアザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーオール (886mg,88%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ ; 1. 50-1. 75 (4H, m), 1. 78-1. 85 (m), 1. 95-2. 20 (6H, m), 3. 14 (2H, br), 3. 23 (br), 3. 52 (2H, s), 3. 61 (2H,

- 15 s), 3. 94 (1H, m), 7. 40 (1H, t, J=4. 3Hz), 7. 18-7. 40 (5H, m).
 - (b) tert-ブチル 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ <math>[3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート

8 ーベンジルー8 ーアザビシクロ [3.2.1] オクター3ーノール (740 mg, 3.41 mmo1) をエタノール (20 m1) に溶解させ、これに室温にてギ酸アンモニウム (740 mg)、10%ーパラジウム/炭素 (148 mg) を加え、2時間還流した。これをろ過した後、ろ液を濃縮し、得られた残さをジエチルエーテルに溶解し、これに1Nー塩酸/ジエチルエーテル溶液を過剰量滴下し、この混合液を濃縮した。これをメタノール (20 m1) に溶解させ、0℃にてジーtertーブチル ジカルボネート (890 mg, 4.09 mmo1) とトリエチルアミン (1.0 m1, 6.82 mmo1) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応後、これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮しtertーブチル 3ーヒドロキシー8ーーアザビシクロ[3.2.1] オクタ

ン-8-カルボキシレート(717mg, 2工程93%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1. 46 (9H, s), 1. 47 (s), 1. 42-1. 74 (4H, m), 1. 94 (2H, br), 2. 14 (2H, br), 4. 14 (2H, br), 4. 21 (1H, br).

5 (c) 5-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルオキシ)-1 H-インダゾールの合成

tertーブチル $3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ <math>[3.\ 2.\ 1]$ オクタン -8-カルボキシレートを用いて、実施例 42の方法に準じて反応を行い、 5 -(8-アザビシクロ $[3.\ 2.\ 1]$ オクトー3-イルオキシ) -1 H-インダ 10 ゾールを合成した。

MS : m/z = 244 (M+1)

実施例495

4ーメチルーNーテトラヒドロー2Hーピランー4ーイルー1Hーインダゾール -5ーカルボキサミドの合成

- 15 (a) 2,3-ジメチル-4-ニトロフェニル トリフルオロメタンスルホネートの合成
 - 2, 3-ジメチルー4-=トロフェノール(3.0g, 17.9 mm o 1) の 塩化メチレン(60 m 1)溶液中に、0 %にて無水トリフルオロメタンスルホネート(3.17 m l, 18.8 mm o 1)とトリエチルアミン(2.75 m l,
- 20 19.7 mm o 1) を滴下し、室温にて1時間攪拌した。次に、反応液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製することにより、2,3ージメチルー4ーニトロフェニルトリフルオロメタンスルホネート(5.32g,99%)を得た。
- 25 (b) 2, 3-ジメチル-4-ニトロベンゾニトリルの合成
 - 2, 3-ジメチルー4-ニトロフェニル トリフルオロメタンスルホネート (5.20g, 17.4mmol)のテトラヒドロフラン (21ml)溶液中に、室温においてシアン化カリウム (2.26g, 34.7mmol)を加えて、脱気した。テトラキストリフェニルホスフィン (1.00g, 0.865

mmo1)を加えて、再び脱気した後に、還流条件下において10時間反応させた。0.5M-硫酸水素カリウム水溶液、次いで水を加えた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーヘキサン/クロロホルムで溶出)で精製することにより、2,3-ジメチルー4ーニトロベンゾニトリル(2.79g,90.9%)を得た。

5

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 2. 26 (3H, s), 2. 49 (3H, s), 7. 78 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 85 (1H, d, J=8. 4Hz).

- 10 (c) 4-アミノー2,3-ジメチルベンゾニトリルの合成
 2,3-ジメチルー4ーニトロベンゾニトリル(2.73g,15.5 mmol)のエタノール(94ml)溶液に、室温において二塩化スズ(12.24g,54.2mmol)を加えた後に、還流条件下において5時間反応させた。冷却後、反応混合物を濃縮し、得られた残査を酢酸エチルで希釈した後に、
- 15 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。不溶物を濾別した後に、濾液を分液 し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒 を留去して、4ーアミノー2,3ージメチルベンゾニトリル(2.12g,93. 6%)を得た。
- $^{1}H-NMR (DMSO-d_{6})$ δ ; 1. 97 (3H, s), 2. 30 20 (3H, s), 5. 79 (2H, br s), 6. 53 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 20 (1H, d, J=8. 4Hz).
 - (e) N-(4-シアノ-2, 3-ジメチルフェニル) アセトアミドの合成 4-アミノ-2, 3-ジメチルベンゾニトリル (1.32g, 9.03)

mmo1)の酢酸エチル(10ml)溶液に、室温において無水酢酸(1.36

- 25 m1, 14.4mmo1)を加えた後に、還流条件下において4時間反応させた。 反応混合物を冷却後、得られた析出物を濾別し、乾燥後、 $N-(4-\nu r)/2$, $3-\psi y$ $+ \psi y$ $+ \psi$
 - $^{1}H-NMR (DMSO-d_{6})$ δ ; 2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.43 (3H, s), 7.50 (1H, d, J=9.0

- Hz), 7.55 (1H, d, J=8.3Hz), 9.56 (1H, brs).
 - (f) 4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリルの合成 N-(4-シアノ-2, 3-ジメチルフェニル) アセトアミド(1.38g,
- 5 7.33mmol)の酢酸エチル懸濁液(15ml)に、室温において無水酢酸(2.1ml,22.3mmol)、テトラーnーブチルアンモニウムブロマイド(118mg,0.366mmol)、酢酸カリウム(1.44g,14.7mmol)、亜硝酸イソアミル(1.3ml,9.68mmol)を加えた後に、還流条件下において7時間反応させた。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈
- 10 し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーヘキサン/クロロホルムで溶出)で精製することにより、4ーメチルー1Hーインダゾールー5ーカルボニトリル(1.24g,84.9%)を得た。
- 15 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 2.81 (3H, s), 2.84 (3H, s), 7.72 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=0.7Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8Hz).
 - (g) 4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸の合成

4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル (399mg, 2.0

- 20 0 mm o 1) の酢酸懸濁液 (2 m 1) に、室温において水 (2 m 1) と濃硫酸 (2 m 1) を加えた後に、還流条件下において 1 8 時間反応させた。反応混合物 を氷 (2 0 g) に注ぎ、沈殿物を濾別後、乾燥し、4 メチルー 1 H インダゾールー5 カルボン酸 (2 4 7 m g, 7 0. 1%) を得た。
- 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2.82 (s, 3H), 7.37 25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.1Hz, 1H).
 - (h) 4-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-イン ダゾール-5-カルボキサミドの合成

4-メチルー1 Hーインダゾールー5-カルボン酸(225 mg, 1.28

mmo1)のN, N-ジメチルホルムアミド(5.5ml)溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン・一塩酸塩(228mg, 1.66mmol)、トリエチルアミン(0.5ml, 3.59mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(367

- 5 mg, 1.91mmol)及びヒドロキシベンゾトリアゾール(190mg, 1.41mmol)を添加し、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。少量の不溶物を濾別後、乾燥することにより、4-メチルーNーテトラヒドロー2Hーピラン-4-イルー1H-インダゾール-5-カルボキサミド(41mg)を得た。濾液を酢酸エチ
- 10 ル及びクロロホルムで抽出し、有機層を合わせた後に、硫酸マグネシウムで脱水した後、濾過した。濾液を濃縮し、得られた残査をクロロホルムに懸濁させた。この懸濁液を濾過し、乾燥することにより、4-メチル-N-テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (134 mg, 52.7%)を得た。
- 15 ${}^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 45-1. 58 (m, 2H), 1. 76-1. 80 (m, 2H), 2. 58 (s, 3H), 3. 33-3. 42 (m, 2H), 3. 84-4. 03 (m, 3H), 7. 29 (d, J= 8. 6Hz, 1H), 7. 35 (d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 13 (d, J=7. 9Hz, 1H), 8. 19 (d, J=0. 9Hz, 1H),
- 20 13.11 (br, 1H).

実施例495の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例496の化合物を 合成した。

実施例496

t e r t - = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1<math> = 1 = 1<math> = 1<math> = 1<math> = 1<math> = 1<math> = 1= 1<math> = 1= 1<math> = 1<math> = 1<math> = 1<math> = 1<math> = 1= 1<math> = 1= 1<math> = 1= 1<math> = 1= 1= 1<math> = 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1= 1{ = 1= 1= 1= 1{ = 1= 1= 1= 1{ = 1= 1= 1{ = 1= 1= 1{ = 1= 1{ = 1= 1{ = 1= 1= 1{ = 1= 1{

MS: m/z = 373 (M+1)

実施例 42 (b) の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 497 の化合物を合成した。ただし、実施例 496 で得た tert ーブチルー $3-\{[(4- メチル-1H-インダゾール-5-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル$

カルバメートを原料に用いた。

実施例497

N-(3-アミノシクロヘキシル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-カ ルボキサミド

5 MS: m/z = 273 (M+1)

実施例498

6-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- (a) ジメチル 2, 5ージメチルテレフタル酸の合成
- 2,5-ジメチルテレフタル酸(3.67g,18.9mmol)のメタノール(70ml)懸濁液を氷水で冷却し、塩化チオニル(7.0ml,96 mmol)を滴下した後、加熱還流して3時間攪拌した。溶液を室温に冷却すると固体が析出した。固体を炉取し、濾上物をメタノール(1回)、ヘキサン(2回)で流して減圧下乾燥することにより、ジメチル 2,5-ジメチルテレフタル酸(3.29g,78%)を得た。濾液より溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加えて酢酸エチル(2回)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、さらに、ジメチル 2,5-ジメチルテレフタル酸(0.916g,22%、total >99%)を得た。
 - (b) 4-(メトキシカルボニル)-2,5-ジメチル安息香酸の合成
- 20 ジメチル 2,5ージメチルテレフタル酸(3.95g,17.8mmol) のテトラヒドロフラン(40ml)溶液にメタノール(20ml)を加えて水浴で冷却し、2Nー水酸化リチウム水溶液(9.8ml,19.6mmol)をゆっくり加えて3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残液に1Nー塩酸を加えて $pH1\sim2$ として酢酸エチル(x3)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1で溶出)で精製することにより、4ー(メトキシカルボニル)ー

2, 5 - ジメチル安息香酸(2.77g, 75%)を得た。

(c) メチル 4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,5-ジメチル安息香酸の合成

WO 02/100833

224

実施例4(a)の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、4-(メトキシカルボニル)-2,5-ジメチル安息香酸を原料に用いた。

- (d) メチル 4ーアミノー2,5ージメチル安息香酸・一塩酸塩の合成 実施例4(b)の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 4-(メトキシカルボニル)-2,5-ジメチル安息香酸を原料に用いた。
 - (e) メチル 4-(アセチルアミノ)-2, 5-ジメチル安息香酸の合成 メチル <math>4-アミノ-2, 5-ジメチル安息香酸・一塩酸塩(0.600g,
 - 2.78mmol)のジクロロメタン(8ml)懸濁液にトリエチルアミン(1.16ml, 8.32mmol)を加えて氷水で冷却し、塩化アセチル(0.26
- 10 3g, 3.35mmol)のジクロロメタン(2ml)溶液を滴下した。室温として3時間攪拌したのち、さらに塩化アセチル(0.262g, 3.34mmol)を加えて1.5時間攪拌した。飽和重曹水に加えて酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、メチル 4-(アセチルアミノ)-2,5-ジメチル安15 息香酸(0.685g,99%)を得た。
 - (f) メチル 1-アセチル-6-メチル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸の合成

メチル 4-(アセチルアミノ)-2, 5-ジメチル安息香酸(0.661g, 2.99mmol)の酢酸エチル(5ml)溶液に無水酢酸(0.85ml, 9.

- 20 01mmol)、臭化nーブチルアンモニウム(0.0502g,0.156 mmol)、酢酸カリウム(0.587g,5.98mmol)を加えた後、亜硝酸イソアミル(0.458g,3.91mmol)の酢酸エチル(2ml)溶液を加え、加熱還流して8時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロマトグラ
- 25 フィー (ヘキサン/酢酸エチル= $5/1 \sim 1/1$) で精製した。得られた固体を ヘキサンに懸濁して攪拌洗浄し、濾取、減圧下乾燥することにより、メチル 1 ーアセチルー 6 ーメチルー 1 Hーインダゾールー 5 ーカルボン酸(0.0731 g, 11%)を得た。
 - (g) 6 メチルー 1 H インダゾールー 5 カルボン酸の合成

メチル 1-アセチルー6-メチルー1 H-インダゾールー5-カルボン酸 (0.0731g,0.315 mmol) のテトラヒドロフラン (1m1) 溶液 に、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.63m1,1.3mmol) を加えて、加熱還流して3時間攪拌した後、2N-水酸化リチウム水溶液 (0.63m1,

- 5 1.3 mm o 1) を加えてさらに3時間攪拌した。溶液を水で希釈してジエチル エーテルで洗浄し、水層に1N-塩酸を加えて $pH1\sim2$ として固体を析出した。 析出した固体を濾取し、濾上物を水で流して減圧下乾燥することにより、6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸(0.0514g, 93%)を得た。 (h) 6-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-イン
- 10 ダゾールー5ーカルボキサミドの合成

6ーメチルー1Hーインダゾールー5ーカルボン酸(0.0437g,0.248mmol)のN,Nージメチルホルムアミド(2ml)溶液に、テトラヒドロー2Hーピランー4ーイルアミン・一塩酸塩(0.0402g,0.292mmol)、トリエチルアミン(0.07ml,0.5mmol)、1ーヒドロキシベンズトリアゾール(0.0460g,0.340mmol)、1ーエチルー3ー(3'ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(0.0606g,0.316mmol)を加えて終夜攪拌した。飽和重曹水を加えてクロロホルム(x3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してトルエン(3回)で置換することにより固体を析出した。得られた固体を酢酸エチルに20懸濁して攪拌洗浄し、濾取、減圧下乾燥することにより6ーメチルーNーテトラヒドロー2Hーピランー4ーイルー1Hーインダゾールー5ーカルボキサミド

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 46-1. 58 (2H, m), 1. 75-1. 82 (2H, m), 2. 44 (3H, s), 3. 39 (2H, 25 td, J=1. 9, 11. 6Hz), 3. 83-3. 90 (2H, m), 3. 91-4. 02 (1H, m), 7. 35 (1H, m), 7. 73 (1H, s), 8. 06 (1H, s), 8. 23 (1H, d, J=7. 7Hz),

13.01 (1H, br).

(0.0587g,91%)を得た。

実施例499

WO 02/100833

226

N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクト-3-イル)-4ーメチルー1ーテトラヒドロー2H-ピランー2ーイルー1H-インダゾールー 5-アミンの合成

PCT/JP02/05609

(a) (5-ニトロー1-テトラヒドロー2H-ピラン-2-イル-1H-イ 5 ンダゾールー4ーイル)酢酸エチルの合成

実施例317(d)で得た5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 -酸エチル($960\mu1$, 9.01mmo1) のテトラヒドロフラン(10m1) 溶液にtertーブトキシカリウム(2.02g, 18.0mmol)のテトラヒ 10 ドロフラン(20m1)溶液を-40℃にて15分かけて滴下し、-40℃にて 1時間攪拌した。1N-塩酸を注ぎ反応を停止し、酢酸エチルにて抽出し、飽和 食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより 組生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル =4/1で溶出)で精製し、(5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン- $2-4 \mu - 1 H - 4 \psi$ ゾールー4ー4ル)酢酸エチル (1.93g, 78%) 15 を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.74 (3H, m), 2.13 (2H, m), 2.51 (1H, m), 3.77 (1 H, m), 4.01 (1 H, m), 4.19 (2 H, q, J=7)

- 20 1 Hz), 4.35 (2 H, s), 5.76 (1 H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.21 (1H, d, J $= 8.0 \,\mathrm{Hz}$), $8.22 \,(1 \,\mathrm{H, s})$.
 - (b) 4-メチル-5-ニトロー1-テトラヒドロー2H-ピラン-2-イル -1H-インダゾールの合成
- (5-ニトロー1ーテトラヒドロー2H-ピラン-2-イルー1H-インダゾ 25 ールー4ーイル) 酢酸エチル (1.92g, 5.76mmol) のジオキサン (2 0ml) 溶液に1N-水酸化ナトリウム水溶液(8.64ml, 8.64 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水、酢酸エ チル、1 N-塩酸を加えた。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.74 (3H, m), 2.13 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.78 (1H, m), 4.02 (1H, m), 5.74 (1H, dd, J=2.7, 9.1Hz), 7.50 (1H, d, J=9.2Hz), 8.10 (1H, d, J=9.2Hz), 8.23 (1H, s).

(c) 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-イン15 ダゾール-5-アミンの合成

4-メチル-5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール(1.06g, 4.06mmol)のエタノール(20ml)溶液に10%Pd-C(200mg)、ギ酸アンモニウム(1.28g, 20.3mmol)を加え、1時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除去した後、

20 水、酢酸エチル、飽和重曹水を加えた。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、4-メチルー1-テトラヒドロー2 H-ピラン-2-イル-1 H-インダゾール-5-アミン (955 mg, 100%) を得た。

 1 H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.74 (3H, m), 2.11 (2H, 25 m), 2.36 (3H, s), 2.53 (1H, m), 3.51 (2H, br), 3.72 (1H, m), 4.01 (1H, m), 5.63 (1H, dd, J=2.7, 9.4Hz), 6.86 (1H, d, J=8.8Hz), 7.27 (1H, d, J=7.5Hz), 7.90 (1H, s).

(d) N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イ

ル) -4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダ ゾール-5-アミンの合成

4-メチルー1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イルー1H-インダゾー $\nu - 5 - r = \nu (400 \, \text{mg}, 1.73 \, \text{mmol})$ 、 $8 - ベンジル - 8 - r \oplus \nu$ シクロ[3. 2. 1] オクタン-3-オン(410mg, 1.90 mmol)の 1,2-ジクロロエタン(5ml)懸濁液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナト リウム (477mg、2.25mmol)、酢酸 (99 μ l、1.73mmol) を順次加えて室温で1日間攪拌した。反応液を飽和重曹水へあけた後、酢酸エチ ルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒 を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール 10 =100/2で溶出)にて精製し、N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ「3. 2. 1] オクトー3ーイル) ー4ーメチルー1ーテトラヒドロー2Hーピランー 2-1ルー1Hーインダゾールー5-アミン(283mg, 38%)を得た。 $^{1}H-NMR$ (CDC1₃) δ ; 1.62-1.85 (7H, m), 1.99-2.23 (4H, m), 2.34 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3. 15 23 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.73 (1H, m), 3.7 9 (1H, m), 4.02 (1H, m), 5.63 (1H, dd, J=2.6, $9.6 \,\mathrm{Hz}$), $6.83 \,\mathrm{(1H, d, J} = 9.0 \,\mathrm{Hz}$), 7.25 - 7.45(6H, m), 7.91 (1H, s).

20 実施例500

N- (8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクト-3-イル) -4 -メチル-1 H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例499で得たN-(8-ベンジル-8-アザビシクロ「3.2.1]オ

クトー3ーイル)ー4ーメチルー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー25 1Hーインダゾールー5ーアミン(273mg, 0.634mmol)のジクロロメタン(9ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(1ml)を順次加えて室温で30分攪拌した。その後トリフルオロ酢酸(1ml)を加えさらに30分間攪拌後、飽和重曹水へあけクロロホルムにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。分取薄層クロマトグラフィ(200x

 $200 \times 0.5 \text{ mm}$ 6枚、クロロホルム/メタノール=6/1で展開)にて精製し、N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチルー1H-インダゾール-5-アミン(142mg,65%)を得た。

- 5 ${}^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1.72 (2H, m), 1.99-2. 23 (6H, m), 2.33 (3H, s), 3.08 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.69 (1H, s), 4.06 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=9.2Hz), 7.17-7.40 (6H, m), 7.90 (1H, s), 12.57 (1H, s).
- 10 実施例501

N-(8-アザビシクロ[3.2.1] オクト-3-イル) -4-メチル-1H -インダゾール-5-アミンの合成

実施例500で得たN-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1<math>H-インダゾール-5-アミン(130mg.

- 15 0.375 mm o 1) のエタノール (10 m 1) 溶液に、10% P d C (26 m g)、ギ酸アンモニウム (118 m g, 1.87 mm o 1) を順次加えて1時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除き、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル/アンモニア水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、N-(8-アザビ
- 20 シクロ [3.2.1] オクトー3ーイル) ー4ーメチルー1 Hーインダゾールー 5ーアミン (84mg, 88%) を得た。

MS: m/z = 25 (M+1)

実施例502

N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4 25 -メチル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例501で得たN-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミン(74mg, 0.289mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、炭酸カリウム(122mg, 0.883mmol)、n-プロピルブロミド(40 μ l, 0.4

 $40\,\mathrm{mm}\,\mathrm{o}\,1$)を順次加えて室温で15時間攪拌した。ろ過により固形分を除いた後にトルエン共沸により減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/1/5)。次いで分取薄層クロマトグラフィ(200×200×0.5mm 2枚、クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/5/5で展開)にて精製し、Nー(8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミン(36mg,42%)を得た。MS:m/z=299(M+1)実施例503

- 10 1-(メチルスルホニル)-N-(8-プロピルー8-アザビシクロ[3.2.1] オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成
 - (a) 1-(メチルスルホニル)-5-ニトロー1H-インダゾールの合成5-ニトロインダゾール(979mg, 6.00mmo1)、トリエチルアミン(2.0ml, 14.3mmol)のジクロロメタン(20ml)懸濁液に、
- 15 0℃でメタンスルホニルクロリド(887 μ 1,7.20 \min 01)を加えて室温で3時間攪拌した。メタンスルホニルクロリド(222 μ 1,1.80 \min 01)を追加した後に更に1時間攪拌した。飽和重曹水に注ぎ反応を停止し、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。メタノール洗浄にて精製することにより、1 π 1.60
- 20 ルホニル) -5-ニトロー1H-インダゾール (1.16g, 80%) を得た。

 ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 3.41 (3H, s), 8.23 (1H, d, J=9.4Hz), 8.45 (1H, dd, J=2.2, 9.4Hz), 8.4

 7 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=2.2Hz).
 - (b) 1-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成
- 1-(メチルスルホニル)-5-ニトロー1Hーインダゾール(1.00g, 4.15mmol)のエタノール(20ml)溶液に、10%Pd-C(100mg)、ギ酸アンモニウム(1.57g, 24.9 mmol)を順次加えて1時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除き、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル/水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム

にて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、1-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-アミン (425 mg, 49%) を得た。

¹H-NMR (CDC1₃) δ ; 3.27 (3H, s), 5.26 (2H, br), 6.86 (1H, d, J=2.0Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 7.61 (1H, d, J=9.0Hz), 8.32 (1H, s).

- (c) 1-(メチルスルホニル)-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成 <math>1-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-アミン(163mg.
- 10 0.772mmol)、8-プロピルー8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーオン(150mg, 0.924mmol)のメタノール(3ml)溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(242mg, 3.85mmol)、酢酸(220μl, 3.84mmol)を順次加えて室温で4日間攪拌した。1Nー水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄
- 15 し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=4/1)、分取薄層クロマトグラフィ(200 \times 200 \times 0.5 mm 2枚、クロロホルム/メタノール=4/1で展開)、およびLC/MSによる分取(0.05%トリフルオロ酢酸含有水ー0.035%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル 10%-100%グラジエ
- 20 ント、分取後アンモニア水/酢酸エチルで有機層抽出)にて順次精製することにより、1-(メチルスルホニル)-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン(8 mg, 3%)を得た。

MS : m/z = 363 (M+1)

25 実施例504

3-プロモーNー(8-プロピルー8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクトー3 ーイル) -1 Hーインダゾールー5-アミンの合成

(a) 3ーブロモー5ーニトロー1Hーインダゾールの合成5ーニトロー1Hーインダゾール(3.26g, 20.0mmol)、ジオキサ

5

10

WO 02/100833 PCT/JP02/05609

232

ン(60 m 1)、2 N - 水酸化ナトリウム水溶液(30 m 1)の混合溶液に臭素(0.75 m 1,14.6 mm o 1)の2 N - 水酸化ナトリウム水溶液(20 m 1)を0 $^{\circ}$ にて滴下し、0 $^{\circ}$ にて30分、室温にて3.5 時間攪拌した。亜硫酸水素ナトリウム水溶液を固体が析出してくるまで注ぎ反応を停止し、酢酸エチルにて抽出した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルに懸濁させた後、0.1 N - 水酸化ナトリウム水溶液にて抽出した。6 回抽出後水層を合わせ、塩酸にて酸性にした後に酢酸エチルにて再抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより3 - ブロモ-5 - ニトロ-1 H - インダゾール(0.93 g、19%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 7.79 (1H, d, J=9.2Hz), 8.26 (1H, dd, J=2.2, 9.4Hz), 8.48 (1H, d, J=2.2Hz), 14.03 (1H, br).

- (b) 3-ブロモ-1H-インダゾール-5-アミンの合成
- 3-ブロモー5ーニトロー1 Hーインダゾール (181 mg, 0.748 mm o 1) のN, Nージメチルホルムアミド (3 m 1) 溶液に、二塩化スズ・二水和物 (846 mg, 3.75 mm o 1) を加えて70℃にて1.5時間攪拌した。 飽和重曹水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルを加えセライトろ過により不溶物を除去した。酢酸エチル/トルエンにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸 ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより3ーブロモー1 Hーインダゾールー5ーアミン (110 mg, 69%) を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 5.01 (2H, br), 6.53 (1 H, d, J=1.7Hz), 6.84 (1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 12.90 (1H, br).

25 (c) 3ーブロモーNー(8ープロピルー8ーアザビシクロ[3.2.1]オクトー3ーイル)ー1Hーインダゾールー5ーアミンの合成 3ーブロモー1Hーインダゾールー5ーアミン(106mg, 0.500mmol)、8ープロピルー8ーアザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーオン(100mg, 0.598 mmol)のジクロロエタン(3ml)懸濁液に、 トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム($159 \,\mathrm{mg}$, $0.750 \,\mathrm{mmo}$ 1)、酢酸($29 \,\mu$ 1, $0.507 \,\mathrm{mmo}$ 1)を順次加えて室温で1日間攪拌した。アンモニア水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/10:/5)および分取薄層クロマトグラフィ($200 \,\mathrm{x}\, 200 \,\mathrm{x}\, 0.5 \,\mathrm{mm}$ 、クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/5/5で展開)にて精製し、3-ブロモーNー(8-プロピルー8-アザビシクロ[3.2.1]オクトー3-イル)ー1H-インダゾールー5-アミン(2mg, 1%)を得た。

- 10 ${}^{1}H-NMR$ (CD₃OD) δ ; 0.88 (3H, t, J=7.4Hz), 1. 53 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.0 9-2.22 (4H, m), 2.49 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.51 (2H, m), 6.28 (1H, d, J=1.9Hz), 6.87 (1H, dd, J=2.2, 8.9Hz), 7.21 (1H, d, J=9.1Hz).
- 15 実施例505

WO 02/100833

- 20 アミンの合成

実施例317(e)で得た1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾールー5ーアミン(335mg, 1.54mmol)、8ープロピルー8ーアザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーオン(300mg, 1.85mmol)のメタノール(6ml)溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(425 84mg, 7.70mmol)、酢酸(440μl, 7.68mmol)を順次加えて室温で1日間攪拌した。アンモニア水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/1/5)にて精製することによりNー(8ープロピルー8ーア

ザビシクロ [3. 2. 1] オクトー3ーイル) -1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾールー5ーアミン(413mg, 73%)を得た。 1 HーNMR(CDC1₃) δ ; 1.03(3H, t, J=7.4Hz), 1.56-1.89(6H, m), 2.02-2.63(8H, m), 2.70-2.85(4H, m), 3.70-3.83(4H, m), 4.01(1H, m), 5.65(1H, dd, J=2.3, 9.2Hz), 6.78(1H, s), 6.83(1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 7.47(1H, d, J=8.8Hz), 7.88(1H, s).

5

 (b) N-(8-プロピルー8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イ
 10 ル)-N-(1-テトラヒドロー2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール -5-イル)-メタンスルホンアミドの合成

N- (8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) - 1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (37mg, 0.100mmol) のピリジン(1ml)溶液にメタンスルホニ

- 15 ルクロリド $(0.10 \, \mathrm{m}\, 1, \, 1.29 \, \mathrm{mmo}\, 1)$ を加えて室温で3日間攪拌した。 飽和重曹水に反応液をあけ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。分取薄層クロマトグラフィー $(200 \, \mathrm{x}\, 200 \, \mathrm{x}\, 0.\, 5\, \mathrm{mm}, \, 2\, \mathrm{t}$ 、クロロホルム/メタノール=20/1で展開)にて精製し、N- $(8-\mathcal{P}\, \mathrm{u}\, \mathcal{P}\, \mathcal{P}\,$
- 20 ト-3-イル)-N-(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)-メタンスルホンアミド(20mg, 44%)を得た。 MS:m/z=447(M+1)
 - (c) N- (1H- 4 ンダゾール-5- 4 ル) -N- $(8- 7 \mu \nu -8- \pi \nu \nu -8 \mu \nu$
- N-(8-プロピルー8-アザビシクロ[3.2.1]オクトー3ーイル)ー
 N-(1-テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾールー5ーイル)ーメタンスルホンアミド(19mg, 0.0425mmol)のジクロロメタン(0.8ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(0.2ml)を加えて室温で1.5時間攪拌した。飽和重曹水に反応液をあけ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩

MS : m/z = 363 (M+1)

実施例506

10 (a) Nー(8ープロピルー8ーアザビシクロ [3.2.1] オクトー3ーイル) -Nー(1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイル-1Hーインダゾールー5ーイル) -アセトアミドの合成

実施例505(a)で得たN-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.

1] オクトー3ーイル) ー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイル-1Hー

- 15 インダゾールー5ーアミン (37mg, 0.100mmol) のピリジン (1ml) 溶液に、無水酢酸 (0.50ml) を加えて室温で17時間攪拌した。飽和重曹水に反応液をあけ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。分取薄層クロマトグラフィー (200x200x0.5mm、2枚、クロロホルム/メタノール=6/1で展開)
- 20 にて精製し、N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクトー3 -イル) -N-(1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イル-1H-インダゾールー5-イル) -アセトアミド(35mg,85%)を得た。

MS : m/z = 411 (M+1)

(b) N-(1H-インダゾール-5-イル)-N-(8-プロピル-8-ア25 ザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)アセトアミドの合成

N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクト-3-イル) - N-(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) - アセトアミド(35mg, 0.0853mmol) のジクロロメタン (0.8ml) 溶液にトリフルオロ酢酸(0.2ml) を加えて室温で1.5時間

攪拌した。飽和重曹水に反応液をあけ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することによりN-(1H-1) (N-(1H-1)) N-(1H-1) (N-(1H-1)) N-(1H-1) (N-(1H-1)) N-(1H-1)) N-

5 MS: m/z = 327 (M+1)

実施例507

- 2-(1H-A) インダゾールー5-A イルアミノ)ベンズアミドの合成 2-(1H-A) 女息香酸(80.0mg, 0.0mg
- 316mmol) のN, Nージメチルホルムアミド(0.5ml)溶液に28%
- 10 ーアンモニア水溶液(57.6mg,0.948mmol)、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール(58mg,0.379mmol)、及び1ー[3ー(ジメチルアミノ)プロピル]ー3ーエチルカルボジイミド・塩酸塩(73mg,0.379mmol)を順次加え室温で20時間攪拌した。反応液に5%重炭酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、酢酸エチル/トルエン/テトラヒドロフラン(2/
- 15 2/1)で抽出し、有機相を 5% 重炭酸ナトリウム水溶液と 5% 一食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた組成生物 $(75\,\mathrm{mg})$ をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール= $50/1\sim20/1$ で溶出)で精製し、 2-(1H-4) インダゾールー 5-4 ルアミノ)ベンズアミド($66\,\mathrm{mg}$, 83%)を得た。
- 20 $^{1}\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ; 6. 71 (1H, t-like, J=7. 5 Hz), 7. 10 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 23-7. 31 (2H, m), 7. 47-7. 50 (2H, m), 7. 60 (1H, s), 8. 0 2 (1H, s), 9. 60 (1H, br s).

実施例 5 0 7 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 5 0 8 ~実施例 25 5 1 3 の化合物を合成した。

実施例508

2- $(1H-4\nu f y - \nu - 5 - 4\nu r \epsilon J) - N-\lambda f \nu v x r \epsilon F$ $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ ; 3. 01 (3H, d, J=5.0Hz),
6. 17 (1H, br s), 6. 72 (1H, dt-like, J=1.3,

8. 1 H z), 7. 1 4 (1 H, d d, J=1. 1, 8. 4 H z), 7. 2 2 (1 H, d t-1 i k e, J=1. 3, 8. 4 H z), 7. 2 8 (1 H, d d, J=1. 8, 8. 8 H z), 7. 40 (1 H, d d, J=1. 5, 7. 9 H z), 7. 46 (1 H, d, J=8. 8 H z), 7. 58 (1 H, d, J=1. 8 H z), 8. 00 (1 H, d, J=0. 9 2 H z), 9. 38 (1 H, b r s), 10. 08 (1 H, b r s).

実施例509

5

2- $(1 \text{ H}-\text{I} - \text{I} - \text{$

- 10 1. 92 (1H, m), 3. 28 (2H, t-like, J=6. 4Hz),
 6. 33 (1H, br t), 6. 72 (1H, dt-like, J=1.
 3, 8. 3Hz), 7. 14 (1H, dd, J=1. 1, 8. 4Hz), 7.
 20-7. 27 (2H, m), 7. 41-7. 47 (2H, m), 7. 56
 (1H, d, J=1. 8Hz), 8. 01 (1H, d, J=0. 7Hz), 9.
- 15 33 (1H, br s), 10.73 (1H, br s).

実施例510

2-(1H-1) -N-(2, 2, 2-1) -N-(2, 2, 2-1) -N-(2, 2, 2-1) ロエチル)ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 4.07-4.18 (2H, m), 6.4 20 4 (1H, m), 6.75 (1H, t-like, J=7.5Hz), 7. 11 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.30 (2H, m), 7. 45-7.50 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=1.3Hz), 8.0 2 (1H, s), 9.27 (1H, br s), 10.13 (1H, br s).

25 実施例511

N-[2-(ジメチルアミノ) エチル]-2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ) ベンズアミド

 $^{1}H-NMR$ (CDC1₃) δ ; 2. 29 (6H, s), 2. 54 (2H, t, J=5. 9Hz), 3. 51 (2H, m), 6. 73 (1H, t-

like, J=7.5Hz), 6.88 (1H, bm), 7.13 (1H, d, J=7.3Hz), 7.22 (1H, d, J=6.9Hz), 7.29 (1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 7.44-7.47 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=2.0Hz), 8.00 (1H, s), 9.48 (1

5 H, br s).

実施例512

N-[2-(モルフォリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-インダゾ ール-5-アミン

 1 H-NMR (CDCl₃) δ ; 3. 70 (8H, m), 6. 82 (1H, 10 dt-like, J=7. 7Hz), 7. 15-7. 21 (4H, m), 7. 42 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 47 (1H, d, J=1. 8Hz), 7. 99 (1H, s), 10. 94 (1H, br s).

実施例513

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(1H-インダゾール-5-

15 イルアミノ) ベンズアミド

 1 H-NMR (CDCl₃) δ ; 1. 57-1. 61 (2H, m), 2. 01 -2. 05 (2H, m), 2. 16-2. 23 (2H, m), 2. 85-2. 89 (2H, m), 3. 53 (2H, s), 3. 97 (1H, m), 6. 04 (1H, bd, J=7. 7Hz), 6. 73 (1H, dt-like, J=

- 20 1. 1, 8. 1Hz), 7. 14 (1H, dd, J=1. 1, 8. 4Hz),
 7. 21-7. 33 (7H, m), 7. 39 (1H, dd, J=1. 3, 7. 9
 Hz), 7. 45 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 56 (1H, d, J=
 2. 0Hz), 8. 00 (1H, d, J=0. 92Hz), 9. 35 1H,
 br s).
- 25 実施例148の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例514の化合物を合成した。ただし、原料として実施例513で合成したN-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)ベンズアミドを用いた。

実施例514

2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -N-ピペリジン-4-イルベン ズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1. 39-1. 52 (2H, m), 2. 0 5-2. 09 (2H, m), 2. 73-2. 81 (2H, m), 3. 12-5 3. 16 (2H, m), 4. 01-4. 11 (1H, m), 6. 08 (1H, bd, J=7. 7Hz), 6. 73 (1H, t-like, J=7. 4Hz), 7. 15 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 22-7. 29 (2H, m), 7. 41 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 46 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 57 (1H, s), 8. 00 (1H, s), 9. 36 (1H, dold) br s).

実施例515

 $N-\{2-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル) カルボニル] フェニル\} - 1H-インダゾール-5-アミンの合成$

2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ) 安息香酸(102mg, 0.4 15 02mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)溶液に1-ベンジルピペラジン(210μl, 1.21mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(74mg, 0.484mmol), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)ーカルボジイミド・塩酸塩(94mg, 0.490mmol)を順次加えて室温で21時間攪拌した。2N-水酸化ナトリウム水溶液(10

20 m1)に溶解後、酢酸エチル/トルエン/テトラヒドロフラン(2/2/1、10m1)で2回抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/3で溶出)で精製し、Nー $\{2-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル\}-1H-インダゾール-5$

25 -アミン(162mg, 100%)を得た。

MS : m/z = 4 1 2 (M+1)

実施例515の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例516~実施例519の化合物を合成した。

実施例516

N-(2-E) ドロキシエチルN-2-(1H-A) ボンズアミド

240

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 3.31 (2H, m), 3.51 (2H, m), 4.72 (1H, m), 6.72 (1H, t, J=7.4Hz), 7.

5 05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.16 (1H, d, J=9.0Hz), 7.24 (1H, t, J=7.7Hz), 7.51 (2H, m), 7.65 (1 H, d, J=7.9Hz), 7.96 (1H, s), 8.44 (1H, br), 9.67 (1H, s), 12.98 (1H, s).

実施例517

10 1 - [2 - (1H-インダゾールー 5 - イルアミノ) ベンゾイル] ピペリジンー <math>4 - オール

MS : m/z = 3 3 7 (M+1)

実施例518

N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-(1H-インダゾール-5-イル

15 アミノ) ベンズアミド

 $^{1}H-NMR$ (CD₃OD) δ ; 3.50-3.86 (8H, m), 6.87 (1H, t, J=7.4Hz), 7.11 (1H, d, J=7.9 Hz), 7. 19-7.27 (3H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.91 (1H, s).

20 実施例519

トランス-N-(4-ビドロキシシクロヘキシル)-2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)ベンズアミド

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 18-1.46 (4H, m), 2. 26 (4H, m), 3.39 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.5

25 5 (1 H, d, J=4.4 Hz), 6.72 (1 H, t, J=7.2 Hz), 7.06 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.15 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.49 (1 H, s), 7.51 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.61 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.96 (1 H, s), 8.24 (1 H, d, J=7.7 Hz), 9.60 (1 H,

s), 12.98 (1H, s).

実施例520

N- [2-(ピペラジン-1-イルカルボニル) フェニル]-1 H-インダゾール-5-アミンの合成

241

- 5 実施例515で得たN-{2-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1H-インダゾール-5-アミン(127mg, 0.309mmol)のエタノール(5ml)溶液に10% Pd-C(20mg)、ギ酸アンモニウム(98mg, 1.55mmol)を加えて2時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除去した後、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルで抽
- 10 出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧 下溶媒を留去し、N-[2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1H-インダゾール-5-アミン(56mg, 57%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 2.61 (4H, m), 3.46 (4H, m), 6.84 (1H, t, J=7.3Hz), 7.05 (1H, d, J=8.

15 3Hz), 7.10-7.17(2H, m), 7.21(1H, t, J=7.7 Hz), 7.36(1H, s), 7.43(1H, s), 7.44(1H, d, J=8.8Hz), 7.90(1H, s), 12.89(1H, s). 実施例521

4-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)安息香酸の合成

20 (a) $4-\{1-(2-r)\}$ に -1H-(1) が -1H

窒素置換した二ロフラスコ内に、 tert-ブチル 4- ブロモ安息香酸(257mg, 1.00mmol)、トルエン(2ml)、18-クラウン-6(380mg, 1.40mmol)、実施例317(e)で得た1-(2-テトラヒ

25 ドロピラニル) -1H—インダゾール-5-アミン(261mg, 1.23 mmol)、tert-ブトキシナトリウム(135mg, 1.40mmol)を順次加えた。再度窒素置換後にトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(0)(52mg, 0.050mmol)、(S)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(94mg, 0.050mmol)

151 mm o 1) を加えた。 三度窒素置換後に80℃で8時間攪拌した。ジエチルエーテルにて希釈し、セライトろ過により固形物を除去した後、減圧下溶媒を留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)にて精製し、4-{1-(2-テトラヒドロピラニ ル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ} 安息香酸 tert-ブチル(218 mg, 56%)を得た。

 $^{1}H-NMR \quad (CDCl_{3}) \quad \delta \; ; \quad 1.57 \; (9\,H, \; s) \; , \quad 1.73 \; (3\,H, \\ m) \; , \quad 2.11 \; (2\,H, \; m) \; , \quad 2.56 \; (1\,H, \; m) \; , \quad 3.77 \; (1\,H, \\ m) \; , \quad 4.03 \; (1\,H, \; m) \; , \quad 5.72 \; (1\,H, \; d\,d, \; J=2.5, \; 9.5$

- 10 Hz), 5.97 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.8Hz), 7.25 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=8.8Hz), 7.85 (2H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, s).
 - (b) 4-(1H-インダゾール-5-イルアミノ) 安息香酸の合成

4-{1-(2-テトラヒドロピラニル)-1H-インダゾール-5-イルア

- 15 ミノ 安息香酸 tertーブチル (205 mg, 0.521 mm o 1) のジクロロメタン溶液 (5 m 1) にトリフルオロ酢酸 (5 m 1) を加えて室温にて 3 時間攪拌した。飽和重曹水/酢酸エチルに滴下した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し粗生成物を得た。少量のメタノールを含むクロロホルムを加えて洗浄後、ろ取する事により 4 0 mg, 35%) を得
- 20 (1H-インダゾール-5-イルアミノ) 安息香酸 (46mg, 35%) を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 7.19 (1H, d, J=9.0Hz), 7.52 (2H, m), 7.73 (2 H, d, J=8.6Hz), 7.98 (1H, s), 8.59 (1H, s).

25 実施例 5 2 1 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 5 2 2 の化合物 を合成した。

実施例522

3-(1H-1) 安息香酸 ^1H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 7.14-7.18(2H, m), 7.

28 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.48-7.53 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.19 (1H, s).

実施例523

N-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロー<math>2H-チオピランー4-イル)-1H 5-アミンの合成

(a) 1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オンの合成 (CVA-3878)

テトラヒドロチオピランー4ーオン (0.500g, 4.30mmol) の酢酸 エチル (5ml) 溶液にメタクロロ過安息香酸 (1.859g, 10.8

- 10 mmol)の酢酸エチル(13ml)溶液を、発熱で還流しない程度の速度で滴下して終夜攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、析出した固体を濾取、濾上物を冷却した酢酸エチルで流したのち、減圧下にて乾燥することにより、1, 1-ジオキシドテトラヒドロー2H-チオピランー4-オン(0.430g, 67%)を得た。
- 15 (b) N-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロー2H-チオピラン-4-イル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成(CVA-3879)

1, 1-ジオキシドテトラヒドロー2H-チオピランー4ーオン (0.400 g, 2.70 mm o 1) の1, <math>2-ジクロロエタン (10 m 1) 溶液に、5-アミノインダゾール (0.360 g, 2.70 mm o 1)、トリアセトキシ水素化ホウ素

- 20 ナトリウム $(0.801g, 3.78 \, \mathrm{mmol})$ を加えて水浴で冷却し、酢酸 $(0.16 \, \mathrm{ml}, 2.8 \, \mathrm{mmol})$ を加えて終夜攪拌した。飽和重曹水を加えて、析出した固体を濾取、濾上物を水で洗浄した。濾上物をメタノールに懸濁して 50° で攪拌洗浄し、室温に冷却して濾取し、濾上物をジエチルエーテルで2回洗浄したのち、減圧下にて乾燥することにより、N-(1, 1-ジオキシドテトラヒド)
- 25 p = 2H fオピランー4ーイル) p = 1H f p

融点:254~256℃

実施例524

N-(1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-イン

ダゾールー5-アミンの合成

実施例 5 2 3 における、メタノール洗浄後の濾液より溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール= 1 0/1 で溶出)で精製することにより、N-(1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-インダゾール-5-アミン(<math>0.0648g, 10%)を得た。

融点:220~222℃

実施例525

N-(8-アザビシクロ[3, 2, 1] オクト-3-イル)-1H-インダゾー 10 ル-5-アミンの合成

- 15 エチル(0.200g, 0.637mmo1)の1,2-ジクロロエタン(6m1) 溶液を加え、50℃に加熱して7時間攪拌した。室温に冷却してメタノールを加 えてクエンチした後溶媒を減圧留去し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた。 溶媒を減圧留去して乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メ タノール/30%-アンモニア水=100/10/1で溶出)で精製することによ
- 20 り、N-(8-アザビシクロ[3, 2, 1] オクト-3-イル)-1H-インダ ゾール-5-アミン(0.0893g, 58%)を得た。

融点:236~238℃

実施例526

N-イソプロピル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

5-アミノー1Hーインダゾール(40mg, 0.300mmol)の1, 2
 ージクロロエタン(1ml)溶液にアセトン(25μl, 0.340mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(83mg, 0.392mmol)、酢酸(18μl, 0.314mmol)を順次加えて室温で20時間攪拌した。飽和重曹水(4ml)にて反応を停止し、酢酸エチルにて抽出した。減圧下溶媒を

留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/2で溶出)で精製し、N-4プロピルー1H-4ンダゾールー5-7ミン(40mg, 76%)を得た。

245

MS: m/z = 176 (M+1)

5 実施例526の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例527~実施例 541の化合物を合成した。

実施例527

N-シクロブチル-1H-インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 188 (M+1)

10 実施例528

N-シクロペンチル-1H-インダゾール-5-アミン

 $MS : m/z = 2 \ 0 \ 2 \ (M+1)$

実施例529

N-シクロヘプチル-1H-インダゾール-5-アミン

15 MS: m/z = 230 (M+1)

実施例530

N-(2, 6-i)メチルシクロヘキシル) -1H-i

MS : m/z = 244 (M+1)

実施例531

20 N- (2ーメトキシシクロヘキシル) - 1 H-インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 246 (M+1)

実施例532

N-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-5-イル) -1H-インダゾール-5-アミン

25 MS: m/z = 248 (M+1)

実施例533

tertーブチル 4ー (1Hーインダゾールー5ーイルアミノ) シクロヘキシ ルカルバメート

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 10-1. 30 (4H, m), 1.

PCT/JP02/05609

37 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.99 (2H, m), 3. 08 (1H, m), 3.23 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=8. 1Hz), 6.63 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=9.0Hz), 7.23 (1H, d, J=8.4Hz), 7.72 (1H, s), 12.5

246

5 4 (1H, s).

WO 02/100833

実施例534

N, N-ジシクロペンチル-1H-インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 270 (M+1)

実施例535

10 N- (1-ベンジルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン MS: m/z=307 (M+1)

実施例536

N- (1-アザビシクロ[2.2.2] オクト-3-イル) -1 H-インダゾール-5-アミン

15 MS: m/z = 243 (M+1)

実施例537

MS : m/z = 273 (M+1)

20 実施例538

N- (9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノン-3-イル) -1H- インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 271 (M+1)

実施例539

25 N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H -インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 257 (M+1)

実施例540

3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-メチル-8-アザビシクロ

[3. 2. 1] オクタン-6-オール

MS: m/z = 273 (M+1)

実施例541

エチル 3-[(1H-インダゾール-5-イルアミノ)メチル]-8-アザビ

5 シクロ [3.2.1] オクタン-8-カルバメート

MS : m/z = 329 (M+1)

実施例542

2 - (1 H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H - H

- 10 実施例 532 で得たN-(2, 2-i)メチルー1, 3-i)オキサンー5-iル) -1 Hーインダゾールー5-rミン(23 m g 0.0930 m m o 1)のテトラヒドロフラン(1 m 1)溶液に1 N 一塩酸(1 m 1)を加えて室温で1. 5 時間攪拌した。飽和重曹水にて反応を停止し、酢酸エチルにて抽出することにより、2-(1 Hーインダゾールー5-イルアミノ)プロパンー1, 3-ジオー
- 15 ル (16 mg, 84%)を得た。

MS : m/z = 208 (M+1)

実施例543

2- (1H-インダゾール-5-イル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン・二トリフルオロ酢酸塩の合成

- 20 実施例 5 3 3 で得た tertーブチル 4ー(1 Hーインダゾールー5ーイル アミノ)シクロヘキシルカルバメート(2 5 mg, 0.0757 mm o 1)のジクロロメタン(1 m 1)溶液にトリフルオロ酢酸(1 m 1)を加えて室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテル洗浄、ろ過することにより、2ー(1 Hーインダゾールー5ーイル)シクロヘキサンー1,4ージアミン・ニ
- 25 トリフルオロ酢酸塩(32mg, 91%)を得た。

MS : m/z = 231 (M+1)

実施例544

N-ピペリジン-3-イルー1H-インダゾールー5-アミンの合成 実施例 5.3.5 で得たN-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-イン

ダゾールー5ーアミン(463 mg, 1.51mmol)のエタノール(10 ml)溶液に、10%PdーC(50mg)、ギ酸アンモニウム(952mg, 15.1mmol)を順次加えて2時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除き、減圧下溶媒を留去した。クロロホルム/アンモニア水を加え、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することによりN-ピペリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-アミン(241mg, 74%)を得た。

MS: m/z = 217 (M+1)

実施例545

10 N-(8-アザビシクロ[3.2.1] オクト-3-イルメチル)-1H-イン ダゾール-5-アミンの合成

ヘキサメチルジシラン $(864 \, \mathrm{mg}, 5.90 \, \mathrm{mmol})$ にヨウ素 $(599 \, \mathrm{mg}, 2.36 \, \mathrm{mmol})$ を加えて攪拌しながら $70 \, \mathrm{C}$ まで過熱した。激しく反応後溶液の色がほぼ無くなった頃室温に戻し、実施例 $541 \, \mathrm{で得た}$ エチル 3-

- [(1H-インダゾール-5-イルアミノ)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルバメート(386mg, 1.18mmol)のジクロロエタン(8ml)溶液を加えて、50℃にて5時間攪拌した。氷冷下、メタノール(4ml)を加えて反応を停止した後、減圧下溶媒を留去した。クロロホルム/アンモニア水を加え、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫
- 20 酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、N-(8-T) ビシクロ[3.2.1] オクト-3-(1) イルメチル) -1 H-(1) H-(1) H-(1) ボール-(1) ボー

MS: m/z = 257 (M+1)

実施例546

25 N-(8-(2-フェノキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1] オクト -3-イル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例 525 で得たN-(8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) -1 H-インダゾール-5-アミン(30 m g,0.124 m m o 1) のジメチルホルムアミド(1 m 1)懸濁液に炭酸カリウム(52 m g,0.376

mmol)、2-フェノキシエチルブロミド(38mg, 0.189mmol) を順次加えて室温で20時間攪拌した。ろ過にて固形物を除去し、トルエンと共 沸させることにより減圧下ジメチルホルムアミドを留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールー/トリエチルアミン=20/1/1で溶出)で精製し、N-(8-(2-フェノキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン(<math>40mg, 89%)を得た。

MS : m/z = 377 (M+1)

実施例 5 4 6 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 5 4 7 ~実施例 10 5 6 7 の化合物を合成した。

実施例547

5

MS : m/z = 285 (M+1)

15 実施例548

N-(8-7) N-(

MS : m/z = 285 (M+1)

実施例549

20 N-(8-イソブチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 299 (M+1)

実施例550

N-[8-(シクロブチルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-

MS : m/z = 311 (M+1)

実施例551

250

MS : m/z = 339 (M+1)

実施例552

N- [8-(2-7x=nx+7) - 8-7+7+2) - [3. 2. 1] オクト- [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [3-7+1] - [

5 MS: m/z = 347 (M+1)

実施例553

2-[3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-アザビシクロ[3.

2. 1] オクトー8ーイル] エタノール

MS : m/z = 287 (M+1)

10 実施例554

3-[3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-アザビシクロ[3.

2. 1] オクトー8ーイル] プロパンー1ーオール

MS : m/z = 301 (M+1)

実施例555

15 N- [8-(2-メトキシエチル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] - 1 H-インダゾール-5-アミン

 $MS : m/z = 3 \ 0 \ 1 \ (M+1)$

実施例556

N-[8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-8-アザビシク

20 p [3. 2. 1] オクト-3-イル <math>]-1H-4ンダゾール-5-アミン

MS : m/z = 341 (M+1)

実施例557

2. 1] オクトー8ーイル] プロパンニトリル

25 MS: m/z = 296 (M+1)

実施例558

2 - [3 - (1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3]

2. 1] オクトー8ーイル] アセトアミド

MS : m/z = 300 (M+1)

実施例559

251

MS : m/z = 271 (M+1)

5 実施例 5 6 0

N- (8-r)ル-8-rザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) - 1 H -インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 283 (M+1)

実施例 5 6 1

10 N-(8-ブト-3-エニル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクト-3-イル) -1 H-インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 297 (M+1)

実施例562

N-[8-(3-メチルブト-2-エニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]

15 オクトー3ーイル] - 1 H-インダゾールー5-アミン

MS : m/z = 311 (M+1)

実施例563

N- [8-(シクロプロピルメチル) 8-アザビシクロ <math>[3. 2. 1] オクト- 3-イル]-1 H-インダゾール-5-アミン

20 MS: m/z = 297 (M+1)

実施例564

1 - [3 - (1H-インダゾール-5-イルアミノ) - 8 - アザビシクロ「3.

2. 1] オクトー8ーイル] プロパンー2ーオール

MS : m/z = 301 (M+1)

25 実施例 5 6 5

1] オクトー8ーイル] アセトニトリル

MS : m/z = 282 (M+1)

実施例566

4-[3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-アザビシクロ[3.

2. 1] オクトー8ーイル] ブタンニトリル

MS : m/z = 3 1 0 (M+1)

実施例 5 6 7

5 N-[8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -8-アザビシクロ[3. 2. 1] オクト-3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 325 (M+1)

実施例568

N- (8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクト-3-イル)-1

10 Hーインダゾールー5-アミンの合成

実施例 $5\ 2\ 5$ で得たN-(8-rザビシクロ $[3.\ 2.\ 1]$ オクト-3-4ル) -1 H-4ンダゾール-5-rミン($7\ 3$ m g , $0.\ 3\ 0$ 1 m m o 1)のジクロロメタン(1 m 1)懸濁液にベンズアルデヒド($3\ 7\ \mu$ 1 , $0.\ 3\ 6\ 4$ m m o 1)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム($1\ 2\ 7$ m g , $0.\ 5\ 9\ 9$

- 15 mmo1)を加え室温で25時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止し、 酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、 減圧下溶媒を留去し粗生成物を得た。冷メタノールにて洗浄し、ろ取する事によ り、N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン(52mg,52%)を得た。
- 20 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.68 (2H, m), 2.01 (6H, m), 3.06 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.50 (2H, s), 5.21 (1H, br), 6.47 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=9.2Hz), 7.18-7.40 (6H, m), 7.73 (1H, s), 12.55 (1H, s).
- 25 実施例568の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例569~実施例572の化合物を合成した。

実施例569

 $N-(8-\nu)$ クロブチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1 H-インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 297 (M+1)

実施例570

N-(8-シクロペンチル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクト-3-イル) -1 H-インダゾール-5-アミン

253

5 MS: m/z = 311 (M+1)

実施例571

N- (8-シクロヘキシル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクト-3-イル) -1 H-インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 325 (M+1)

10 実施例572

MS : m/z = 327 (M+1)

実施例573

15 2-[3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル]-2-オキソエタノールの合成

実施例 $5 \ 2 \ 5$ で得たN-(8-rザビシクロ [3.2.1] オクト-3-4ル) -1H-4ンダゾール-5-rミン(100mg, 0.413mmol)の ジメチルホルムアミド(1ml) 懸濁液にヒドロキシ酢酸(32mg, 0.42

- 20 1 mm o 1)、1 ーヒドロキシベンゾトリアゾール (76 mg, 0.496 mm o 1)、1 ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロピル)ーカルボジイミド・塩酸塩(95 mg, 0.496 mm o 1)を順次加えて室温で23時間攪拌した。飽和重曹水に反応液を注ぎ反応を停止し、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し粗生成物を
- 25 得た。分取薄層クロマトグラフィー(200x200x0.5mm 4枚、クロロホルム/メタノール=15/1で展開)にて精製し、2-[3-(1H-インダゾール-5-4 μ 7) -8-7 μ 7 (13 μ 8) を得た。

MS : m/z = 301 (M+1)

実施例573の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例574~実施例575の化合物を合成した。

実施例574

N-[8-(2-メトキシアセチル)-8-アザビシクロ[3.2.1] オクト-3-イル]-1H-インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 315 (M+1)

実施例575

N- $[8-(2-7 \pm 1) \pm 2 \pm 1]$ オクト-3- $[8-(2-7 \pm 1) \pm 2 \pm 1]$ オクト-3- $[8-(2-7 \pm 1) \pm 2 \pm 1]$

10 MS: m/z = 377 (M+1)

実施例576

N- (1-アザビシクロ [2.2.2] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩の合成

実施例536で得たN-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イ15 ル)-1H-インダゾール-5-アミン(178mg, 0.73mmol)のメタノール(5ml)溶液に1N-塩酸/ジエチルエーテル(3ml)加えて室温で1時間攪拌した。ジエチルエーテル(1.5ml)を加えた後、生じた固体をろ取し、ジエチルエーテル洗浄、乾燥することにより、N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸20塩(210mg、91%)を得た。

_

融点:184~188℃

実施例576の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例577の化合物を合成した。ただし、実施例553で得た2-[3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル]エタノールを原料に用いた。

実施例577

25

2-[3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-アザビシクロ[3.

2. 1] オクト-8-イル] エタノール・二塩酸塩

融点:154~157℃

実施例 5 7 6 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 5 7 8 の化合物を合成した。ただし、実施例 5 4 7 で得たN- (8 - プロピル- 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクト- 3 - イル) -1 H - インダゾール- 5 - アミンを原料に用いた。

5 実施例 5 7 8

N- (8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクト-3-イル) - 1 H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

融点:198~203℃

実施例372(b)、実施例377の方法に準じて反応を行ない、以下に示す 10 実施例579~580の化合物を合成した。ただし、実施例469で得た4-メ トキシー1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例579

5- (4-アゼパニルオキシ) -4-メトキシ-1H-インダゾール

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 57 (1H, m), 1. 83-2.

15 02 (5H, m), 2.85-3.00 (3H, m), 3.14 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.33 (1H, m), 7.10 (2H, s), 8.15 (1H, s), 13.00 (1H, br s).

実施例580

4-メトキシ-5-(4-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾール・一塩酸 20 塩

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 85 (2H, m), 1. 98 (2H, m), 3. 03 (2H, m), 3. 24 (2H, m), 4. 08 (3H, s), 4. 33 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 14 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 19 (1H, s),

25 8.82 (2H, br s).

実施例372(b)、実施例377、実施例327の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例581の化合物を合成した。ただし、実施例469で得た4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例581

4ーメトキシー5-(3-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾール・一塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 64 (1H, m), 1. 80 (2 H, m), 1. 98 (1H, m), 3. 04 (2H, m), 3. 25 (2 5 H, m), 4. 12 (3H, s), 4. 30 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 18 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 24 (1H, s), 8. 60 (1H, brs), 9. 02 (1H, brs).

実施例385の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例582〜実施例10 583の化合物を合成した。ただし、実施例469で得た4ーメトキシー1Hーインダゾールー5ーオールを原料に用いた。

実施例582

t r a n s - 3 - [(4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 11 (1H, m), 1. 30-1. 56 (5H, m), 1. 65 (3H, m), 1. 96 (1H, m), 3. 04 (1H, m), 4. 02 (3H, s), 4. 46 (1H, m), 7. 09 (2H, s), 8. 10 (1H, s), 12. 95 (1H, br s). 実施例 583
- 20 c i s -3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.89 (1H, m), 1.04-1.23 (3H, m), 1.45 (2H, br s), 1.68 (2H, m),

1. 93 (1H, m), 2. 08 (1H, m), 2. 51 (1H, m),

25 3. 97 (1H, m), 4. 03 (3H, s), 7. 08 (2H, s), 8. 11 (1H, s), 12. 96 (1H, br s).

実施例385、実施例327の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例584~実施例585の化合物を合成した。ただし、実施例469で得た4-メトキシー1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

257

実施例584

WO 02/100833

PCT/JP02/05609

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 30-1. 53 (4H, m), 1. 5 94-2. 06 (4H, m), 3. 04 (1H, m), 3. 97 (1H, m), 4. 04 (3H, s), 7. 09 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 10 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 92 (3H, br s), 8. 13 (1H, s).

実施例585

10 c i s - 4 - [(4 - メトキシー 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・一塩酸塩

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 55 (2H, m), 1. 76-1. 84 (4H, m), 1. 90-1. 95 (2H, m), 3. 07 (1H, m), 4. 07 (3H, s), 4. 30 (1H, m), 7. 11 (2H,

15 s), 7.92 (3H, br s), 8.15 (1H, s).

実施例 365、実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 586~実施例 586~実施例 586~実施例 586~実施例 586~また 100 の 100 の 100 で 100 で 100 の 100 で 100 で

20 $t r a n s - 4 - \{ [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサンアミン$

MS : m/z = 300 (M+1)

実施例587

 $cis-3-\{[4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-イ$

25 ル] オキシ] シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 300 (M+1)

実施例588

 $cis-4-\{[4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキサンアミン$

MS : m/z = 300 (M+1)

実施例589

5-(アゼパン-3-イルオキシ)-4-メチル-1H-インダゾールの合成

(a) エチル 5-[ベンジル(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]

5 ペンタノエートの合成

窒素雰囲気下、室温においてNーベンジルグリシン エチルエステル (2.0g,0.0103mol)のアセトニトリル (40ml)溶液に、トリエチルアミン (1.73ml,0.01243mol)、5ーブロモ吉草酸 エチルエステル (1.72ml,0.0109mol)を加え60℃に加温、1時間後還流した。9時間後、減圧濃縮し得られた残渣を水 (200ml)、酢酸エチル (200ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製、エチル 5ー [ベンジル (2-エトキシー2ーオキソエチル)アミノ]ペンタノエート (1.2473g,37%)を得た。

15 (b) エチル 1ーベンジルー3ーオキソアゼパンー2ーカルボキシレート および エチル 1ーベンジルー3ーオキソアゼパンー4ーカルボキシレートの 合成

窒素雰囲気下、室温においてトルエン(100ml)に21%wt.ナトリウムエトキシドーエタノール溶液(1.23ml,3.31mmol)を加え、デ20 イーン・スタークートラップを用いて還流した。これにエチル 5ー[ベンジル(2ーエトキシー2ーオキソエチル)アミノ]ペンタノエート(965.9mg,3.01mmol)のトルエン(50ml)溶液を1.5時間かけて滴下した。3時間後、21%wt.ナトリウムエトキシドーエタノール溶液(1.23ml,3.31mmol)を追加した。さらに1時間後、トルエン(30ml)を加熱25 留去した。5時間後、反応溶液を水(200ml)注ぎ、酢酸エチル(100ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製、エチル 1ーベンジルー3ーオキソアゼパンー4ーカルボキシレート(158.5mg,19%)、およびエチル 1ーベンジルー3ーオ

キソアゼパン-2-カルボキシレート(213.8 mg, 含量=約75%)を得た。

(c) 1 -ベンジルアゼパン-3 -オンの合成

(d) 1 ーベンジルアゼパン-3-オールの合成

窒素雰囲気下、0℃において1ーベンジルアゼパン-3ーオン(15mg, 0.0738mmol)のジエチルエーテル(1ml)溶液に、水素化リチウムアルミニウム(1.4mg、0.0369mmol)加え、室温に昇温した。30分20後、反応溶液に水、2M-水酸化ナトリウム水溶液、水の順に加えた。これをセライトろ過し、濾液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶出)で精製、1ーベンジルアゼパン-3ーオール(16.2mg,100%)を得た。

(e) tertーブチル 3-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの 25 合成

窒素雰囲気下、室温において1-ベンジルアゼパン-3-オール(1.072g, 5.22mmol)のエタノール(40ml)溶液に、10%-Pd/C 50%wet(500mg)、ギ酸アンモニウム(2.0g)を加え、還流した。1時間後、反応溶液をセライトろ過し得られたろ液を減圧濃縮した。これを減圧

乾燥し得られた残渣のジクロロメタン(25m1)溶液に、0 \mathbb{C} にてジーt - ブチル ジカルボネート(1.32m1, 5.74mmo1)を加え、30 分後室温に昇温した。2.5 時間後、水(100m1)に移しクロロホルム(50m1)で抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧

260

- 5 濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製、tert-ブチル 3ーヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (946.7 mg, 84%) を得た。
 - (f) 5-(アゼパン-3-イルオキシ)-4-メチルー<math>1H-インダゾール の合成
- 10 窒素雰囲気下、0℃において実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾ ール-5-オール(69mg, 0.466mmol)のテトラヒドロフラン(4 ml)溶液に、トリフェニルホスフィン(146mg, 0.559mmol)、 tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート(100 mg, 0.466mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(101
- 15 μ1, 0.512mmol)を加えた。30分後、室温に昇温し終夜攪拌した。 反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを1M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。室温にて得ら
- 20 れたオイルをメタノール(2 m l) に溶解し、4 N ー塩酸ージオキサン(2 m l) を加えた。1時間後、減圧濃縮後得られた残渣をメタノール(5 m l) に溶解し、2 M ー水酸化ナトリウム水溶液を滴下しp H = 1 0 とした。これを減圧濃縮し得られた残渣を再びメタノール(5 m l) に溶解し、シリカゲル(1 g) を加え減圧濃縮後乾燥した。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 25 (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール(1%-アンモニア 水)で溶出)で精製し、5-(アゼパン-3-イルオキシ)-4-メチル-1H -インダゾール(45.1mg, 39%)を得た。
 - IR (neat) cm⁻¹; 3220, 2941, 1512, 1217, 7
 15.

実施例590

t r a n s - 2, 2 - ジメチル - 5 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサナミンの合成

3-アジド-4, 4-ジメチルシクロヘキサノン(700mg, 4.2mmol)のメタノール(10ml)に水素化ホウ素ナトリウム(4.2mmol, 160mg)を室温にて少量ずつ添加し、そのまま20分攪拌した。反応液を酢酸エチル(100ml)にて希釈し、飽和食塩水(100ml x 2)

- 10 にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて有機層を脱水乾燥し不溶物をろ去した後、ろ液を全量約10mlまで減圧下濃縮した。メタノール(30ml)で希釈した後、10%パラジウム炭素(50%wet,200mg)を添加し水素雰囲気下にて室温で1時間攪拌した。不溶物をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し得られた残渣を1N-HClエーテル溶液にて塩酸塩化することにより、
- 15 c i s-3-7ミノー4, $4-\tilde{y}$ メチルシクロへキサノール・塩酸塩(720 mg, 95%, 約15%のt rans異性体を伴う)を白色粉末として得た。 1 H-NMR (DMSO- d_6) δ ; 0.85 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.05-1.80 (5H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.79 (1H, m), 3.40 (1H, m), 4.80 (120 H, brs), 7.99 (3H, m).
 - (b) c i s -2 (5 ヒドロキシー 2, 2 ジメチルシクロヘキシル) -1 H イソインドール -1, 3 (2 H) ジオンの合成

cis-3-アミノー4, 4-ジメチルシクロへキサノール・塩酸塩(500 mg, 2.8 mmol)の水(10 ml)溶液にアセトニトリル(5 ml)、

25 炭酸カリウム (3.1 mm o 1, 423 mg) およびN-カルボエトキシフタルイミド(3.1 mm o 1, 670 mg) を添加しそのまま 2 時間攪拌した。析出した結晶をろ取した後、クロロホルムージエチルエーテルから再結晶することにより c i s -2- (5 - E ドロキシー 2, 2 - ジメチルシクロヘキシル) -1 H -イソインドールー1, 3 (2 H) -ジオン (400 mg, 53%, 約10%の

trans異性体を伴う)を白色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 0. 90 (3H, s), 1. 05 (3H, s), 1. 30-1. 75 (5H, m), 1. 80-1. 95 (2H, m), 2. 84 (1H, q, J=12. 5Hz), 3. 69 (1H,

- 5 m), 4.04 (1H, dd, J=3.1, 13.0Hz), 7.65-7. 90 (4H, m).
 - (c) $t r a n s 2 \{2, 2 i j j f j n 5 [(4 j j f j n 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H$
- 実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オール(500 mg, 1.83mmol)のトルエン(8ml)溶液に、室温にてcis-2-(5-ヒドロキシー2,2-ジメチルシクロヘキシル)-1H-イソインドールー1,3(2H)-ジオン(400mg,1.5mmol)、シアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(494mg,2.1mmol)を添加し、100℃に
- 15 昇温した。 7時間攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムに溶解し、 1 M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。 再び、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。 これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、 trans-2-{2,2-ジメチル-5-[(4-メチル-1H-インダ
- 20 ゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキシル}-1 Hーイソインドールー1, 3 (2H) ージオン(360 mg, 61%, 約10%のcis体を伴う)を得た。 1 HーNMR(CDCl₃) δ ; 1.00(3H, s), 1.08(3H, s), 1.35-1.50(1H, m), 1.70-2.20(4H, m), 2.59(3H, s), 3.05(1H, dt, J=2.6, 13.5Hz),
- 25 4. 65-4. 78 (2H, m), 7. 09 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 24 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 67-7. 75 (2H, m), 7. 76-7. 85 (2H, m), 8. 03 (1H, d, J=1. 1Hz), 10. 04 (1H, brs).
 - (d) t r a n s 2, 2 i j j f j n 5 [(4 j f j n 1 H i f j j 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f j n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n 1 H i f n -

ルー5ーイル)オキシ]シクロヘキサミンの合成

 $t r a n s - 2 - \{2, 2 - i j j j j j n - 5 - [(4 - j j j j n - 1 H - 4 j j j j n - 5 - 4 j n - 1 H - 4 j j j n - 5 - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n - 1 H - 4 j n -$

- 5 を加え、8時間還流した。反応溶液を室温で減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム/メタノール/(1%-アンモニア水溶液)=20/1で溶出)で精製し、trans-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミン(143mg, 60%, 約10%の<math>cishe cishe cis
- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.79 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.10-1.90 (6H, m), 2.39 (3H, s), 2.74 (1H, dd, J=4.1, 10.4Hz), 4.49 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=8.8Hz), 7.27 (1H, d, J=8.8Hz), 7.99 (1H, d, J=0.9Hz), 12.85 (1H, br s).

実施例591

cis-2, 2-ジメチルー5-[(4-メチルー1H-インダゾールー5-イル) オキシ] シクロヘキサナミンの合成

(a) trans-3-(1, 3-ジオキソー1, 3-ジヒドロ-2H-イソイ20 ンドール-2-イル) -4, 4-ジメチルシクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート

実施例590にて得られた c i s - 2 - (5 - ヒドロキシー 2, 2 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - イソインドールー1, 3 (2 H) - ジオン (500 mg, 1.83 mm o 1) のテトラヒドロフラン (10 m 1) 溶液に、3℃にて25 4 - ニトロ安息香酸 (321 mg, 1.05 mm o 1)、トリフェニルホスフィン (576 mg, 2.20 mm o 1)、40% - ジエチルアゾジカルボキシレート/トルエン溶液 (1.00 m 1, 2.20 mm o 1)を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、trans-3-(1,3-ジオ

キソー1, 3-ジヒドロー2H-イソインドールー2-イル)-4, 4-ジメチルシクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート(509mg, 66%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ ; 0. 90 (3H, s), 1. 05 (3 H, s), 1. 30-2. 00 (6H, m), 2. 85 (1H, q, J=1 3. 4Hz), 3. 69 (1H, m), 4. 05 (1H, dd, J=3. 5, 13. 4Hz), 7. 66-7. 75 (2H, m), 7. 78-7. 87 (2H, m).

- (b) t r a n s 2 (5 t ドロキシ 2, 2 ジメチルシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) ジオンの合成
- 10 $\operatorname{trans}-3-(1,3-i)$ $\operatorname{det}-2H-i$ $\operatorname{$
- 15 分攪拌した。反応液に 0.5 Mー硫酸水素カリウム水溶液を加え、pH=4とした後に、溶媒を減圧留去した。残渣を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、

trans-2-(5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル)-1H

20 -イソインドール-1,3 (2H)-ジオン(231mg,85%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (CDC1₃) δ ; 0.93 (3H, s), 1.02 (3H,

- s), 1. 25-1.40(2H, m), 1. 55-2.00(4H, m),
- 3. 04 (1H, dt, J=2. 9, 13. 7Hz), 4. 31 (1H, m),
- 4. 55 (1H, dd, J=3. 5, 13. 4Hz), 7. 67-7. 75
- 25 (2H, m), 7.76-7.87(2H, m).

 - -ル-5- (2H) 3 (2H) -3 (2H)

実施例590(c)の方法に準じて反応を行ない合成した。

 1 H-NMR (CDCl₃) δ ; 0. 92 (3H, s), 1. 12 (3H, s), 1. 20-2. 20 (5H, m), 2. 51 (3H, s), 3. 0 4 (1H, m), 4. 00-4. 15 (2H, m), 7. 11 (1H, d,

265

J=8.8Hz), 7.24 (1H, d, J=8.8Hz), 7.67-7.

- 5 75 (2H, m), 7.76-7.85 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 0.9 H z).
 - (d) trans-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

実施例590(d)の方法に準じて反応を行ない合成した。

10 融点:170~171℃

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 0. 79 (3H, s), 0. 87 (3H, s), 1. 00-1. 60 (6H, m), 1. 70-1. 95 (2H, m), 2. 30 (1H, dd, J=3. 7, 11. 9Hz), 2. 37 (3H, s), 3. 98 (1H, m), 7. 10 (1H, d, J=8. 8

15 Hz), 7. 27 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 99 (1H, d, J=0.6Hz), 12. 87 (1H, brs).

実施例592

1- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル}-メタンアミン・塩酸塩の合成

20 (a) $4-\{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ\}シクロヘキサンカルボン酸メチルの合成$

4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチル (cis/trans混合物、5.00g, 31.6mmol)とイミダゾール (4.30g,63.2

mmol) のジメチルホルムアミド (20ml) 溶液に、tーブチルジメチルシ

25 リルクロリド (5.72g, 37.9 mm o 1) を室温で加えてその温度で5時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル/トルエン=1/1溶液と水を加え、有機層を抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより4ー { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキサンカルボン酸メチルを得た (8.66g, 100%)。

- (b) $(4-\{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ\} シクロヘキシル) メタノールの合成$
- 4-{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキサンカル ボン酸メチル (2.50g, 9.18mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2
- 5 5ml)に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム(696mg, 18.4 mmol)を加えた。室温まで昇温させた後、一晩攪拌を行った。反応終了後、水、15%水酸化ナトリウム水溶液を加え攪拌した。生じた固体を濾過にて除き、減圧下留去することにより粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサンー酢酸エチル=1:1)にて精製し、(4-{[tert-ブチル
- 10 (ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)メタノール(2.08g,93%)を得た。
 - (c) $2-[(4-\{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ\}シクロヘキシル)メチル]-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオンの合成$
- 15 (4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル) メタノール(1.00g, 4.09mmol)、トリフェニルホスフィン(1.18g, 4.50mmol)およびフタルイミド(722mg, 4.91mmol)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液を室温で30分攪拌した。その反応液にジアゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液, 2.20g,
- 20 4.91 mm o 1) をゆっくりと加え、室温で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4:1)にて精製し、2-[(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)メチル]-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオン(1.60g,100%)を得た。
- - $2-[(4-\{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ\}シクロヘキシル)メチル]-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオン(1.60g,4.09mmol)のテトラヒドロフラン/水 (1:1,10ml)溶液$

WO 02/100833

にトリフルオロ酢酸(1 m 1)を加え、室温で6 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/5%食塩水を加えて酢酸エチルで抽出し硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2:1-1:1)にて精製し、2-[4-(ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオン(0.70g,61%)を得た。

- (e) $2-({4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル}メチル)-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオンの合成$
- 2-[4-(ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1H-イソインダゾールー1,3(2H)-ジオン(358mg,1.38mmol)のトルエン溶液(10ml)に、シアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(500mg,2.07mmol)、実施例402で得た4-メチルー1H-インダゾールー5ーオール(306mg,2.07mmol)を室温で加えた後、2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去した。クロロホルムと5%水酸化ナトリ
- 15 室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去した。クロロホルムと 5 %水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し2-({4-[(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル}メチル)-1 H-イソインダゾール-1,3(2 H)-ジオンの粗生成物(1.43g)を得た。

(g) $1-\{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シ$ クロヘキシル $\}$ -メタンアミン・塩酸塩の合成

1-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル}ーメタンアミン(150mg, 0.578mmol)のメタノール5 (2ml)溶液に1N-塩酸—ジエチルエーテル溶液(0.70ml, 0.70mmol)を室温で加えてその温度で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、イソプロピルアルコールージイソプロピルエーテルにて固化させた後、ろ過、乾燥することにより、1-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}ーメタンアミン・塩酸塩(148mg, 87%)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 2927, 1508, 1267, 1227, 1084, 945.

実施例593

c~i~s-4-[(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロ 15 ヘキサンアミン・塩酸塩の合成

(a) c i s-4-[(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

窒素雰囲気下、0℃において実施例468で得た4ークロロー1Hーインダゾールー5ーオール(150mg, 0.890mmol)のテトラヒドロフラン
20 (6ml)溶液に、トリフェニルホスフィン(280mg, 1.07mmol)、実施例323(a)で得たtrans-2-(4ーヒドロキシシクロヘキシル)ー1Hーインインドールー1,3(2H)ージオン(218mg,0.890mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(193μl,0.979mmol)を加えた。30分後、室温に昇温し終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃25 縮し得られた残渣をクロロホルム(20ml)で希釈、これを1Mー水酸化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄した。水層をクロロホルム(10ml)で再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。室温にて得られたオイルに30%ーメチルアミンーエタノール溶液を加

269

(b) cis-4-[(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン・塩酸塩の合成

窒素雰囲気下、室温においてc i s-4-[(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン(54.2 mg, 0.204

- 10 mm o 1) のアセトニトリル (4 m 1) 懸濁液に、メタノール (1 滴) を加え溶解し、1 M ー塩酸ージエチルエーテル (2 2 4 μ 1, 0. 2 2 4 mm o 1) を滴下した。1時間後、反応懸濁液にジエチルエーテル (1 0 m 1) を加え、濾過後減圧乾燥しcis-4-[(4-クロロー1 H-インダゾールー5ーイル) オキシ]シクロヘキサンアミン・塩酸塩(5 7. 8 mg, 9 4%) を得た。
- 15 IR (neat) cm⁻¹; 2939, 1504, 1240, 939, 79 6.

実施例594

5

5-(アゼピンー4ーイルオキシ) -4-クロロー1Hーインダゾールの合成 窒素雰囲気下、0℃において実施例468で得た4ークロロー1Hーインダゾ 20 ールー5ーオール(150mg, 0.890mmol)のテトラヒドロフラン (6ml)溶液に、トリフェニルフォスフィン(280mg, 1.07 mmol)、実施例322(c)で得たtertーブチル 4ーヒドロキシアゼパンー1ーカルボキシレート(192mg, 0.890mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(193μl, 0.979mmol)を加えた。3 25 0分後、室温に昇温し終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム(20ml)で希釈、これを1Mー水酸化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄した。水層をクロロホルム(10ml)で再抽出後、有機層を無水

硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。室温にて得

られたオイルをメタノール(3m1)に溶解し、4N-塩酸ージオキサン(3m1)を加えた。1時間後、減圧濃縮後得られた残渣をメタノール(5m1)に溶解し、2M-水酸化ナトリウム水溶液を滴下しpH=10とした。これを減圧濃縮し得られた残渣を再びメタノール(5m1)に溶解し、シリカゲル(1g)

270

5 を加え減圧濃縮後乾燥した。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール(1%ーアンモニア 水)で溶出)で精製し、5-(アゼピン-4-イルオキシ)-4-クロロ-1H -インダゾール(128.1mg, 54%)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3081, 2923, 1497, 1184, 7 10 29.

実施例 594 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 595 の化合物を合成した。ただし、出発原料に tert -ブチル 3-ビドロキシピペリジン -1-カルボキシレートを用いた。

実施例595

- 15 5 (ピペリジン-3-イルオキシ) -4-クロロ-1 H-インダゾールの合成 ^{1}H -NMR (DMSO-d $_{6}$) δ ; 1.60(1H, m), 1.73 (1H, m), 1.92(2H, m), 2.93(2H, m), 3.06 (1H, m), 3.24(1H, m), 4.40(1H, m), 7.36 (1H, d, J=9.0Hz), 7.49(1H, d, J=9.0Hz),
- 20 8. 05 (1H, s), 13. 37 (1H, s).

実施例596

5 - (ピペリジン-4-イルオキシ) - 4 - クロロ-1 H - インダゾール・塩酸 塩の合成

窒素雰囲気下、0℃において実施例468で得た4-クロロ-1H-インダゾ 25 ール-5-オール (150mg, 0.890mmol) のテトラヒドロフラン (6ml) 溶液に、トリフェニルフォスフィン (280mg, 1.07 mmol)、tertーブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレ ート (179mg, 0.890mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレ ート (193μl, 0.979mmol)を加えた。30分後、室温に昇温し終

夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを 1M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有 機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリ カゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。

5 室温にて得られたオイルをメタノール (3 m 1) に溶解し、4 N ー塩酸ージオキサン (3 m 1) を加えた。1時間後、減圧濃縮後得られた残渣を酢酸エチルでリパルプ洗浄し、5 ー (ピペリジンー4ーイルオキシ) ー 4 ークロロー1 Hーインダゾール 塩酸塩 (2 1 9.7 mg, 8 6 %) を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 93 (2H, m), 2. 05 10 (2H, m), 3. 06 (2H, m), 3. 24 (2H, m), 4. 61 (1H, m), 7. 36 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 49 (1H, dd, J=9. 0, 1. 0Hz), 8. 03 (1H, d, J=1. 0Hz), 8. 99 (2H, brs.).

実施例 5 8 9 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 5 9 7 の化合物 15 を合成した。ただし、出発原料に実施例 4 6 9 で得た 4 ーメトキシー 1 Hーイン ダゾール - 5 ーオールを用いた。

実施例597

5- (アゼパン-3-イルオキシ) -4-メトキシ-1H-インダゾール IR (neat) cm $^{-1}$; 3174, 2929, 1510, 1230, 9 20 28, 723.

実施例598

4ーブロモー1Hーインダゾールー5ーオールの合成

参考例4で得た1H-インダゾールー5ーオール(800mg, 5.96 mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、室温にてN-ブロモコハ 25 ク酸イミド(1.06g, 5.96mmol)を加えた。室温にて14時間保温 攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し4-ブロモー1H-インダゾールー5ーオール(1.15g,91%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 7.37 (1H, d, J=0.92

272

Hz), 7. 40 (1H, d, J=0.92Hz), 7. 82 (1H, s), 9. 77 (1H, br s), 13. 12 (1H, br s).

実施例407の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例599の化合物を合成した。ただし実施例598で得た4-ブロモー1H-インダゾール-5-

実施例599

オールを原料に用いた。

5-(アゼパン-4-イルオキシ)-4-ブロモー1H-インダゾール

MS : m/z = 310 (M+1)

実施例470の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例600〜実施例10 603の化合物を合成した。ただし実施例598で得た4ーブロモー1Hーインダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例600

trans-3-[(4-ブロモ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

15 MS: m/z = 310 (M+1)

実施例601

cis-3-[(4-ブロモ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロ ヘキサンアミン

MS: m/z = 3 1 0 (M+1)

20 実施例602

trans-4-[(4-ブロモ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 3 1 0 (M+1)

実施例603

25 c i s -- 4 - [(4 - ブロモー 1 H - インダゾールー 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 310 (M+1)

実施例604

4-フルオロー1H-インダゾール-5-オールの合成

- (a) 6-クロロー2-フルオロー3ーメチルー4ーニトロフェノールの合成85% ニトロニウム・テトラフルオロボレート(9.50g,60.8 mmol)のジクロロメタン(150ml)懸濁溶液に、氷冷下、6ークロロー2ーフルオロー3ーメチルフェノール(9.00g,56.1mmol)のジク5ロロメタン(100ml)溶液を0~5℃で滴下した。室温まで昇温して2時間保温攪拌した。 氷水に注入した後、クロロホルムで分配抽出し、有機相を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。トルエン(57ml)に80℃まで加温して溶かし、60℃まで放冷、保温しヘキサン(171ml)を滴下し室温まで放冷しさらに氷冷保温後、生じた結晶を濾取、10乾燥し、6ークロロー2ーフルオロー3ーメチルー4ーニトロフェノール(7.05g,61%)を得た。
- (b) 4-アミノー2-フルオロー3-メチルフェノールの合成 6-クロロー2-フルオロー3-メチルー4ーニトロフェノール(4.11g, 19.9mmol)のエタノール(200ml)溶液に10%ーパラジウム/カ ーボン(50%含水物,410mg)とギ酸アンモニウム(15.1g,240mmol)を添加し、加熱還流下3時間保温攪拌した。セライトろ過した後、減圧濃縮して粗生成物を得た。水と酢酸エチルで分配し(水層は5%重炭酸水素ナトリウム水溶液でpH6~7に調整し再抽出)、有機相を5%食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して4-アミノー2-フルオロ20-3-メチルフェノール(2.89g,100%)を得た。
 - (c) 4-(アセチルアミノ)-2-フルオロ<math>-3-メチルフェニルアセテートの合成

4ーアミノー2ーフルオロー3ーメチルフェノール(2.80g,1.91 mmol)とピリジン(3.53ml,43.6mmol)の酢酸エチル(60 ml)溶液に無水酢酸(4.49 ml,47.6mmol)を室温で滴下した後、徐々に65℃まで昇温して45分間保温攪拌した。生成した反応液を室温まで冷却後、水と酢酸エチルで分配したが不溶分があり、これは濾取、乾燥して4ー(アセチルアミノ)-2ーフルオロー3ーメチルフェニルアセテート(679 mg,15%)を得た。濾液を濃縮後クロロホルムで抽出して粗生成物を得、こ

れを酢酸エチル $(8 \, \mathrm{m} \, 1)$ $- \wedge$ キサン $(2 \, 4 \, \mathrm{m} \, 1)$ でリパルプ洗浄して濾取、乾燥し4 - (アセチルアミノ) -2 - フルオロ-3 - メチルフェニルアセテート (3.54g, 79%) を得た。

- (d) 1-アセチル-4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イルアセテー5 トの合成
 - 4- (アセチルアミノ) -2-フルオロ-3-メチルフェニルアセテート(2.25g, 9.99mmol)の酢酸エチル(30ml)溶液に無水酢酸(2.83ml,30.0mmol)、テトラブチルアンモニウムブロマイド(161mg,0.500mmol)、酢酸カリウム(1.96g,20.0mmol)、
- 10 亜硝酸イソアミル(1.75ml,13.0mmol)を順に室温で加え徐々に加熱還流するまで昇温して11時間保温攪拌した。冷却後、水と酢酸エチルで分配抽出し、有機相を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し1-アセチル-4-フルオロ-1H-インダゾール15-5-イルアセテート(1.00g,38%)を得た。
- - (e) 4-フルオロ-1H-インダゾール-5-オールの合成

1-アセチルー4-フルオロー1H-インダゾールー5-イルアセテート(995mg,3.78mmol)のメタノール(5ml)ーテトラヒドロフラン(5ml)溶液に6N水酸化ナトリウム水溶液(5ml,30mmol)を室温で高下し、さらに室温で3.5時間保温攪拌した。 生成した反応液に1N塩酸水溶液(約25ml)を滴下してpH 5~6にし、酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチルで溶出)で精製し4-フルオロー1H-インダゾールー5-オール(219mg,

25 38%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 7. 05 (1H, t-like, J = 8. 4Hz), 7. 18 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 99 (1H, s), 9. 29 (1H, s), 13. 07 (1H, br s).

実施例407の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例605の化合物

を合成した。ただし実施例604で得た4-フルオロー1H-インダゾール-5 -オールを原料に用いた。

実施例605

5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4-フルオロ-1H-インダゾール

5 MS: m/z = 250 (M+1)

実施例470の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例6060化合物を合成した。ただし実施例604で得た4-フルオロ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例606

MS : m/z = 250 (M+1)

実施例607

4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-オールの合成

15 (a) 4-プロモー1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イルー5-(テトラヒドロー2H-ピランー2-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成

実施例 598 で得た 4-プロモー1 H-インダゾールー5-オール(13.08 g, 61.4 mmol)のジクロロメタン(200 ml)溶液に3, 4-ジヒドロー2H-ピラン(16.8 ml, 184 mmol)、p-トルエンスルホン

- 20 酸ピリジン塩 (4.64g, 18.4mmol) を加えて終夜攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に加えてクロロホルムで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~5/1) で精製することにより4-ブロモー1-テトラヒドロー2 H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)
- 25 -1H-インダゾール (18.14g, 77%) を得た。
 - (b) 4-(メチルチオ)-1-テトラヒドロー<math>2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロー2H-ピラン-2-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

4-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒド

ロー2Hーピランー2ーイルオキシ)-1Hーインダゾール(0.100g, 0.26mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(1m1)溶液にナトリウムチオメトキシド(0.0265g, 0.38mmol)を加え、70 ℃に加熱して11 時間攪拌した。反応溶液を水に加えてトルエン/酢酸エチル=1/1で3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製することにより4ー(メチルチオ)-1 ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー5ー(テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシ)-1 Hーインダゾール(0.0737g,80%)を得た。

10 (c) 4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-オールの合成
 4-(メチルチオ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルー5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2ーイルオキシ)-1H-インダゾール(0.0730g,0.21mmol)のジクロロメタン(1ml)溶液にトリフルオロ酢酸(1ml)を加え、1時間攪拌した。反応溶液を水に加えて酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、ヘキサン/酢酸エチルで晶析した後乾固することにより4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-オール (0.0481g,>99%)を得た。

融点:126~128℃

- 20 実施例608
 - 5 (アゼパン-4-イルオキシ)-4-(メチルチオ)-1 H-インダゾール・一塩酸塩の合成
 - (a) tert τ τ
- 実施例607で得た4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-オール(0.0377g, 0.21mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に 実施例322(c)で得たtertーブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート(0.0504g, 0.23mmol)、トリフェニルホスフィン(0.0723g, 0.28mmol)を加えて氷冷し、アゾジカルボン酸

(b) 5-(アゼパン-4-イルオキシ)-4-(メチルチオ)-1H-イン10 ダゾールの合成

実施例377の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 $tert-ブチル 4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}アゼパン-1-カルボキシレートを原料に用いた。$

(c) 5-(アゼパン-4-イルオキシ)-4-(メチルチオ)-1H-イン15 ダゾール・一塩酸塩の合成

実施例327の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 5-(アゼパン-4-イルオキシ)-4-(メチルチオ)-1H-インダゾール を原料に用いた。

IR (neat) cm⁻¹; 2769, 1255, 1245, 1087, 9 20 58.

実施例609

5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4- (メチルスルホニル) -1 H-インダ ゾール・一塩酸塩の合成

(a) tert - ブチル $4-\{[4-(メチルスルホニル)-1H-インダ 25 ゾール-5-イル] オキシ \} アゼパン-1-カルボキシレートの合成$

実施例 608 (a) で得た t e r t - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J -

温として終夜攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に加えてクロロホルムで三回抽出 し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラ フィー(クロロホルム/メタノール=30/1)で精製することによりtert ーブチル 4ー { [4-(メチルスルホニル) -1 H-インダゾール-5-イ ル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレート(0.0199g、86%) を得 た。

PCT/JP02/05609

5-(アゼパン-4-イルオキシ)-4-(メチルスルホニル)-1H ーインダゾール・一塩酸塩の合成

実施例377、実施例327の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合 10 成した。ただし、tertーブチル 4-{[4-(メチルスルホニル)-1H ーインダゾールー5ーイル]オキシ}アゼパンー1ーカルボキシレートを原料に 用いた。

融点:185~187℃

実施例610

WO 02/100833

 $2-(cis-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]$ 15 オキシ}シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの 合成

シアノメチレントリーnーブチルホスホラン(0.247g, 0.92 mmo1) のトルエン (6m1) 溶液に実施例 607 で得た 4-(メチルチオ)

- -1H-インダゾール-5-オール(0.166g, 0.92mmol)、実施 20 例323(a)で得たtrans-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1 H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (0.151g, 0.61 mmol)を加え、100℃に加熱して7時間攪拌した。反応溶液を濃縮してク ロロホルムで希釈し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで三
- 25 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマ トグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製することにより $2 - (cis - 4 - \{ [4 - (メチルチオ) - 1H - インダゾール - 5 - イル] \}$ オキシ シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (0.144g:58%)を得た。

PCT/JP02/05609

279

融点:211~212℃

実施例 6 1 1

 $cis-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ}シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成$

5 (a) c i s $-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成$

実施例381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 実施例610で得た2-(cis-4-{[4-(メチルチオ)-1H-インダ ゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3

10 (2H) -ジオンを原料に用いた。

(b) $cis-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ}シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成$

実施例327の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 $cis-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキサンアミンを原料に用いた。$

融点:199~201℃

実施例612

15

 $cis-4-\{[4-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル]$ オキシ $\}$ シクロヘキサンアミンの合成

- 20 (a) 2-(cis-4-{[4-(メチルスルホニル)-1H-インダゾールー5-イル]オキシ}シクロヘキシル)-1H-イソインドールー1,3(2H)-ジオンおよび2-(cis-4-{[4-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾールー5-イル]オキシ}シクロヘキシル)-1H-イソインドールー1,3(2H)-ジオンの合成
- - (b) $cis-4-\{[4-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-5]$

ーイル]オキシ〉シクロヘキサンアミンの合成

実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 $2-(cis-4-\{[4-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-5- イル] オキシ} シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, <math>3(2H)$ -ジオンを原料に用いた。

IR (neat) cm⁻¹; 1300, 1228, 1128, 978, 93 1.

実施例 6 1 3

 $cis-4-\{[4-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-5-イ10 ル] オキシ}シクロヘキサンアミンの合成$

実施例381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 実施例612(a)で得た2-(cis-4-{[4-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを原料に用いた。

15 IR (neat) cm⁻¹; 3168, 1284, 1228, 1018, 9 31.

実施例614

2- (c i s - 3 - { [4-(メチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの

20 合成

融点:156~157℃

25 実施例615

 $cis-3-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ}シクロヘキサンアミンの合成$

実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 実施例 614 で得た $2-(cis-3-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダ$ ゾール-5-イル] オキシ $\}$ シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

融点:140℃

実施例616

- 5 $t r a n s 4 \{ [4 (メチルチオ) 1 H インダゾール 5 イル] オキシ <math>\}$ シクロヘキサンアミンの合成
 - (a) $2-(trans-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) <math>-1H-イソインドール-1$, 3 (2 H) -ジオンの合成
- - (b) $t r a n s 4 \{ [4 (メチルチオ) 1 H インダゾール 5 イル] オキシ <math>\}$ シクロヘキサンアミンの合成
- 15 実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 $2-(trans-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, <math>3(2H)$ -ジオンを原料に用いた。

融点:138~140℃

20 実施例617

 $2-(trans-3-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ}シクロヘキシル)-1H-イソインドールー1,3(2H)-ジオンの合成$

実施例610の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 25 実施例326 (d) で得たc i s-2-(3-)ドロキシシクロヘキシル) -1 H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。
 - IR (neat) cm⁻¹; 3172, 1697, 1232, 1134, 9 45.

実施例618

 $t r a n s - 3 - \{ [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成$

実施例381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 実施例617で得た2-($trans-3-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ\}シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,$ 3(2H)-ジオンを原料に用いた。

融点:112~113℃

実施例 6 1 9

c~i~s-N, $N-ジメチル-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール 10 -5-イル]オキシ}シクロヘキサンアミンの合成$

実施例 140 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 実施例 611 (a) で得た $cis-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダ$ $ゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。$

融点:157~159℃

15 実施例620

20

25

 $\operatorname{trans-N}$, $\operatorname{N-ii}$ メチルー4ー { [4-(メチルチオ)-1 $\operatorname{H-i}$ インダゾールー5ーイル] オキシ $\}$ シクロヘキサンアミンの合成

実施例140の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 実施例616で得た $trans-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾ$ ール-<math>5-イル] オキシ $\}$ シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

融点:139~140℃

実施例621

融点:155~156℃

実施例622

N-(cis-4-{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ}シクロヘキシル)ベンズアミド

融点:146~148℃

5 実施例623

 $cis-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ\}-N-プロピルシクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成$

- (a) $c i s 4 \{ [4 (メチルチオ) 1 H インダゾール 5 イル] オキシ <math>\}$ N プロピルシクロヘキサンアミンの合成
- 10 実施例 399 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。だだし、 実施例 621 で得たN-(cis-4-{[4-(メチルチオ)-1H-インダ ゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)プロパンアミドを原料に用いた。
 - (b) $cis-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ\}-N-プロピルシクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成$
- 15 実施例 $3 \ 2 \ 7 \$ の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。だだし、 c i s $-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}-N-プロピルシクロヘキサンアミンを原料に用いた。$

融点:178~179℃

実施例624

- 20 c i s -N-ベンジル-4-{ [4-(メチルチオ) -1 H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成
 - (a) $cis-N-ベンジルー4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾ$ -ル-5-イル] オキシ $\}$ シクロヘキサンアミンの合成

実施例399の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。だだし、

- 25 実施例622で得たN-(cis-4-{[4-(メチルチオ)-1H-インダ ゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)ベンズアミドを原料に用いた。
 - (b) cis-N-ベンジルー $4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾ$ -ル-5-イル]オキシ $\}$ シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

実施例327の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。だだし、

c i s-N-ベンジルー4ー { [4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5 - イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

融点:232℃(分解)

実施例625

5 N-(trans-4-{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) プロパンアミドの合成

実施例391の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 実施例616で得た $trans-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾ$ ール-<math>5-イル]オキシ $\}$ シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

10 融点:201~202℃

実施例626

 $\operatorname{trans} - 4 - \{ [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ - N - プロピルシクロヘキサンアミンの合成$

実施例399の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

15 実施例 625で得た $N-(trans-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)プロパンアミドを原料に用いた。$

融点:168~169℃

実施例627

- 20 $t r a n s N ベンジル 4 \{ [4 (メチルチオ) 1 H インダゾール 5 イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成$
 - (a) N-(trans-4-{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール -5-イル] オキシ}シクロヘキシル)ベンズアミドの合成

実施例391の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。だだし、

- 25 実施例 $6 \ 1 \ 6 \$ で得た $t \ r \ a \ n \ s 4 \{ [4 (メチルチオ)] 1 H インダゾ 1 H インダゾ 1 H 1 トンダン シクロヘキサンアミンを原料に用いた。$
 - (b) $t r a n s N ベンジル 4 \{ [4 (メチルチオ) 1 H インダゾール 5 イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成$

実施例399の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。だだし、

 $N-(trans-4-\{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)ベンズアミドを原料に用いた。$

融点:135.5~136℃

実施例628

- 5 4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-オールの合成
 - (a) 4-(エチルチオ)-1-テトラヒドロー2H-ピラン-2-イルー5 -(テトラヒドロー2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成

実施例607(b)の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。

- 10 だだし、ナトリウムチオエトキシドを原料に用いた。

融点:116℃

実施例629

20 合成

15

¹H-NMR (CDC1₃) δ; 1. 26 (3H, t, J=7. 3Hz), 25 1. 73-1. 61 (2H, m), 2. 29-2. 21 (2H, m), 2. 98-2. 86 (2H, m), 3. 18 (2H, q, J=7. 3Hz), 4. 28-4. 18 (1H, m), 4. 67-4. 63 (1H, m), 7. 19 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 38 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 74-7. 68 (2H, m), 7. 87-7. 81 (2H, m), 8. 2

3 (1H, s).

実施例630

 $cis-4-\{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成$

286

5 (a) $cis-4-\{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成$

実施例381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 実施例629で得た2-(cis-4-{[4-(エチルチオ)-1H-インダ ゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3 10 (2H)-ジオンを原料に用いた。

(b) c i s $-4-\{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成$

実施例327の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 $cis-4-\{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロへキサンアミンを原料に用いた。$

融点:190℃(分解)

実施例631

15

 $cis-3-\{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ}シクロヘキサンアミンの合成$

20 (a) $2-(cis-3-\{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-(-1)] オキシ} シクロヘキシル) <math>-1H-イソインドール-1$, 3(2H)-1 ジオンの合成

実施例 610 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 実施例 385 (b) で得た trans-2-(3-trans)

- 25 -1 H-イソインドール-1,3 (2 H) -ジオンと実施例628で得た4-(エチルチオ) -1 H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。
 - (b) $cis-3-\{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成$

実施例381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

 $2-(cis-3-\{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]$ オキシ $\}$ シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンを 原料に用いた。

287

融点:109.5~110.5℃

5 実施例632

 $\operatorname{trans} - 4 - \{ [4 - (エチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成$

(a) $2-(trans-4-\{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ\} シクロヘキシル) <math>-1H-イソインドール-1$, 3 (2)

10 H) -ジオンの合成

実施例 $6\,1\,0$ の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 実施例 $3\,2\,3$ (c) で得た c i s $-\,2\,-\,$ (4 $-\,$ ヒドロキシシクロヘキシル) $-\,1$ H $-\,$ インドール $-\,$ 1, 3 (2 H) $-\,$ ジオンと実施例 $6\,2\,8$ で得た $4\,-\,$ (エチルチオ) $-\,$ 1 H $-\,$ インダゾール $-\,$ 5 $-\,$ オールを原料に用いた。

15 (b) $t r a n s - 4 - \{ [4 - (エチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成$

実施例381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 $2-(trans-4-\{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオ$

20 ンを原料に用いた。

融点:157~158℃

実施例633

 $t r a n s - 3 - \{ [4 - (エチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成$

25 (a) $2-(trans-3-\{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール -5-イル] オキシ} シクロヘキシル) <math>-1H-イソインドール-1$, 3 (2 H) -ジオンの合成

実施例610の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 実施例326(d)で得たcis-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1

H-イソインドールー1, 3 (2 H) -ジオンと実施例628で得た4-(エチルチオ) -1 H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

- (b) $t r a n s 3 \{ [4 (エチルチオ) 1 H インダゾール 5 イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成$
- 5 実施例 381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、 $2-(trans-3-\{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, <math>3(2H)$ -ジオンを原料に用いた。

融点:111~112℃

10 実施例634

4-プロポキシー1H-インダゾールー5-オールの合成

(a) 1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イルー5-(テトラヒドロー2H-ピランー2-イルオキシ)-1H-インダゾールー<math>4-オールの合成

室素雰囲気下、-78℃において実施例607で得た4-ブロモ-1-テトラ 15 ヒドロー2H-ピラン-2-イルー5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イ ルオキシ)-1H-インダゾール(6.0g,0.0157mol)のテトラヒ ドロフラン(120ml)溶液に、1.57M-n-ブチルリチウム/ヘキサン 溶液(12.00ml,0.0189mol)を15分かけて滴下した。30分 後、トリメトキシボラン(2.65ml,0.0236mol)のテトラヒドロ 20 フラン(30ml)溶液を5分間で滴下し、ゆっくり昇温した。15時間後、酢

- 酸(1.98ml, 0.0346mol)を加え、15分後0℃において30% 一過酸化水素水(4.46ml, 0.0393mol)のテトラヒドロフラン (20ml)溶液を10分間で滴下し、ゆっくり室温まで昇温した。8.5時間 後、更に30%一過酸化水素水(4.72mmol)を追加した。15時間後、
- 25 10%-亜硫酸水素ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。これを減圧濃縮して得られた残渣をヘキサンでリパルプ洗浄し、1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキ

- シ) -1 H-インダゾール-4-オール(2.9892g, 42%)を得た。
- (b) 4ープロポキシー1ーテトラヒドロー2Hーピラン-2ーイルー5ー (テトラヒドロー2Hーピラン-2ーイルオキシ) -1Hーインダゾールの合成 窒素雰囲気下、室温において1ーテトラヒドロー2Hーピラン-2ーイル-5
- 5 (テトラヒドロー2H-ピラン-2-イルオキシ) -1H-インダゾール-4 -オール (700mg, 2.20mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド (7ml)溶液に、n-プロピルヨーダイド (257μl, 2.64mmol)、炭酸セシウム (860mg, 2.64mmol)を加えた。2時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、4-プロポキシー1-テトラヒドロー2H-ピラン-2-イルー5-(テトラヒドロー2H-ピラン-2-イルオキシ)ー1H-インダゾール (852.6mg)を得
 - (c) 4-プロポキシー1H-インダゾールー5-オールの合成
- 25 室素雰囲気下、室温において4ープロポキシー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー5ー(テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシ)ー1Hーインダゾール(852.6mg)のジクロロメタン(16.5ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(5.5ml)を加えた。2.5時間後、反応溶液を氷に移し水酸化ナトリウム水溶液でpH=7とし、酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。これを減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンでリパルプ洗浄し、4ープロポキシー1Hーインダゾールー5ーオール(338.2mg,80%,2段階)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3282, 2931, 1305, 1081, 8 25 00.

実施例635

た。

4-二トロー1H-インダゾール-5-オールの合成

窒素雰囲気下、-35℃において参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール(100mg, 0.745mmol)のアセトニトリル(4.0ml) 懸濁

液に、亜硝酸テトラフルオロボレート(110mg, 0.783mmo1)のアセトニトリル(3m1)溶液を10分間で滴下し、ゆっくり0℃まで昇温した。 2時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー((つキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。これを減圧濃縮して得られた残渣をエタノール/ジイソプロピルエーテルでリパルプ洗浄し、(4-ニトロー(1 H-インダゾール-(5-オール((59.8 mg, (45%)を得た。

290

IR (neat) cm⁻¹; 3091, 1629, 1500, 1147, 9
33, 702.

10 実施例636

cis-3-[(4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン・塩酸塩の合成

- (a) c i s 3 [(4 プロポキシ 1 H インダゾール 5 イル) オキシ] シクロヘキサンアミン
- 15 窒素雰囲気下、0℃において実施例634で得た4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-オール(100mg, 0.520mmol)のテトラヒドロフラン(4ml)溶液に、トリフェニルホスフィン(164mg, 0.624mmol)、実施例385(b)で得たtrans-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(128mg,
- 20 0.520mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(113μl, 0.572mmol)を加えた。30分後、室温に昇温し終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを1M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
- 25 トグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。室温にて得られたオイルに30%ーメチルアミンーエタノール溶液を加え、還流した。2時間後、室温で減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール(1%ーアンモニア水)で溶出)で精製し、cis-3-[(4-プロポキシー1H-インダゾール-5-イ

- ル)オキシ]シクロヘキサンアミン(82.3mg,55%)を得た。
- (b) cis-3-[(4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン・塩酸塩の合成

窒素雰囲気下、室温において $cis-3-[(4-\mathcal{I})$ ロポキシ $-1H-\mathcal{I}$ グール $-5-\mathcal{I}$ ル)オキシ]シクロヘキサンアミン(82.3mg, 0.284mmol)のメタノール(2ml)溶液に、 $1M-塩酸-ジェチルエーテル(<math>341\mu$ 1, 0.341mmol)を滴下した。1時間後、減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチルで晶析、減圧濾過後乾燥し固体をヘキサンでリパルプ洗浄し $cis-3-[(4-\mathcal{I})$ ロポキシ $-1H-\mathcal{I}$ ンダゾール $-5-\mathcal{I}$ ル)オキシ]シ

10 クロヘキサンアミン・塩酸塩 (76.8 mg, 83%) を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 2939, 1508, 1228, 1147, 9 39.

実施例637

15

cis-4-[(4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン 塩酸塩の合成

- 20 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (2H, m), 1.70-1.86 (6H, m), 1.91 (2H, m), 3.08 (1H, brs), 4.24 (2H, t, J=6.5Hz), 4.29 (1H, m), 7.09 (2H, s), 7.90 (3H, brs), 8.09 (1H, s), 13.00 (1H, brs).
- 25 実施例634の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例638の化合物 を合成した。

実施例638

4-イソプロポキシー1H-インダゾール-5オール

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1.25 (6H, d, J=6.2)

Hz), 4.63(1H, qq, J=6.2, 6.2Hz), 6.97(1H, d, J=8.8Hz), 7.01(1H, d, J=8.8Hz), 7.89(1H, s), 8.49(1H, s), 12.78(1H, brs). 実施例639

5 c i s $-N-\{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]$ シクロヘキシル $\}$ メタンスルホンアミドの合成

クロリド (28μ1, 0.362mmol) のジクロロメタン (2ml) の溶液を滴下した。30分後、室温に昇温しトリエチルアミン (0.355mmol) を追加した。2時間後、更にトリエチルアミン (0.355mmol) およびメタンスルフォニルクロリド (0.355mmol) を追加した。2時間後、反応

15 溶液を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチルで溶出)で精製し、 $cis-N-\{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル<math>\}$ メタンスルホンアミド(31.7 mg, 28%)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3249, 2933, 1508, 1298, 1 20 155, 945.

実施例640

10

cis-3-[(4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン・塩酸塩の合成

(a) c i s -3 - [(4- / 1) % -1 H - / 2 -1 H - / 2 が -1 H - / 2 が -1 H - / 2 -1 H - / 2 が -1 H - / 2 -1 H - / 2 が -1 H - / 2 H - / 2 が -1 H - / 2 H

窒素雰囲気下、室温においての90%ーシアノメチレントリーnーブチルホスフォラン(155mg, 0.614mmol)のトルエン(4ml)溶液に、実施例638で得た4ーイソプロポキシー1Hーインダゾールー5オール(118mg, 0.614mmol)、実施例385(b) で得たtrans-2-(3

- ーヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)ージオン(100mg,0.408mmol)を加え、100℃とした。4.5時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを1M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫5酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。室温にて得られたオイルに30%-メチルアミン-エタノール溶液を加え、還流した。4時間後、室温で減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール(1%-アンモニア10水)で溶出)で精製し、cis-3-[(4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン(71.0mg,60%)を得た。
 - (b) cis-3-[(4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩の合成

窒素雰囲気下、室温においてcis-3-[(4-7)]プロポキシ-1H-7

ンダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキサンアミン(84.3 mg, 0.2 84 mm o 1)のイソプロパノール(2 m 1)溶液に、1 M ー塩酸ージエチルエーテル(350 μ 1, 0.341 mm o 1)を滴下した。1時間後、減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチルで晶析、減圧濾過後乾燥し固体をヘキサンでリパルプ20 洗浄しcis-3-[(4-イソプロポキシー1 H-インダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキサンアミン・塩酸塩(70.1 mg, 74%)を得た。IR (neat) cm⁻¹; 2937, 1508, 1227, 1087, 928.

実施例641

15

シ〕シクロヘキサンアミン・塩酸塩

IR (neat) cm⁻¹; 2935, 1506, 1228, 1083, 9 39.

294

実施例642

- 5 c i s -4 $\sqrt{3}$ $\sqrt{3}$
- (a) cis-1-{4-[(1-アセチルー4-メチルー1Hーインダゾー10 ルー5ーイル) オキシ]シクロヘキシル}ピロリジンー2,5ージオンの合成 窒素雰囲気下、室温においての実施例410で得たcisー4ー[(4ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキサンアミン・塩酸塩(282mg,1.00mmol)のトルエン(6ml)溶液に、無水コハク酸(105mg,1.05mmol)、トリエチルアミン(279μl,2.00mmol)を加え、還流した。5.5時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し得られた残渣の酢酸エチル(4ml)溶液に、塩化

アセチル(214μ l, 3.00mmol) を加え、100 Cとした。固体が析

出したためジメチルホルムアミド(2m1)を加えた。2時間後、反応溶液を水

- に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラ 20 ムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、 $cis-1-\{4-[(1-アセチルー4-メチルー1H-インダゾールー5-イル)オキシ]シクロヘキシル}ピロリジン-2,5-ジオン(123.7mg,33%)を得た。$
- (b) cis-4-メチルー5-[(4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシ
 25 ル)オキシ]-1H-インダゾール および cis-4({4-メチルー1H -インダゾールー5-イル}オキシ)シクロヘキシル}アミノ)ブタン-1-オールの合成

窒素雰囲気下、0 ℃において c i $s-1-{4-[(1-アセチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル}ピロリジン-2.$

5ージオン(500mg, 0.311mmol)のメタノール(3ml)、テトラヒドロフラン(3ml)懸濁液に、28%ーナトリウムメトキシド(64μl, 0.311mmol)を加えた。10分後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、これを水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し得られた残渣のテトラヒドロフラン(4ml)溶液に、水素化リチウムアルミニウム(47mg, 1.25mmol)を加え、還流した。4時間後、水、2Mー水酸化ナトリウム水溶液、水の順に加え、これをセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール(1%ーアンモニア水)で溶出)で精製し、

10 cis-4-メチル-5-[(4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1 H-インダゾール (59.6 mg, 64%)、cis-4({4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル} オキシ)シクロヘキシル} アミノ) ブタン-1-オール (15.4 mg, 16%) を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3156, 2943, 1514, 1222, 1 15 095, 951.

実施例643

WO 02/100833

4-モルホリン-4-イル-1 H-インダゾール-5-オールの合成

(テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシ) -1Hーインダゾールの合成 室素雰囲気下、室温において実施例607で得た4ーブロモー1ーテトラヒド ロー2Hーピランー2ーイルー5ー(テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオ キシ) -1Hーインダゾール(395mg, 0.0105mo1)のジオキサン (80m1) 溶液に、モルフォリン(1.10m1, 0.0126mo1)、 (オキシジー2,1ーフェニレン)ビス(ジフェニルホスフィン)(226mg,

(a) 4-モルホリン-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-

25 0.420mmol)、ナトリウムー t ーブトキシド(1.41g,0.0147mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)ークロロホルム(217mg,0.210mmol)を加え、還流した。2時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣を、水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチ

- ル)で精製し、4-モルホリン-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルー 5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (2. 4267g, 61%)を得た。
 - (b) 4-モルホリン-4-イル-1H-インダゾール-5-オールの合成
- 5 窒素雰囲気下、室温において4ーモルホリン-1ーテトラヒドロ-2Hーピラン-2ーイルー5ー(テトラヒドロ-2Hーピラン-2ーイルオキシ)-1Hーインダゾール(2.4267g,6.43mol)のジクロロメタン(50ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(12.5ml)を加えた。3時間後、反応溶液を氷に移し水酸化ナトリウム水溶液でpH=6とし、ジクロロメタン層を分離、
- 10 次いで水層を酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。こ れを減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンでリパルプ洗浄し、 4ーモルホリンー4ーイルー1Hーインダゾールー5ーオール(882.4mg, 63%)を得た。
- 15 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 3. 15 (4H, m), 3. 77 (4H, m), 6. 95 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 08 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 06 (1H, s), 8. 24 (1H, s), 12. 79 (1H, s).

実施例640(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例644、

20 6 4 5 の化合物を合成した。ただし、出発原料に実施例 6 4 3 で得た 4 ーモルホ リンー 4 ーイルー 1 Hーインダゾールー 5 ーオールを用いた。

実施例644

cis-4-[(4-モルホリン-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シ クロヘキサンアミン

25 IR (neat) cm⁻¹; 2941, 1495, 1219, 1113, 9 37.

実施例645

cis-3-[(4-モルホリン-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミンの合成

IR (neat) cm⁻¹; 2931, 1506, 1220, 1111, 9 30.

297

実施例646

20

 $\{cis-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シク$ 5 ロヘキシル $\}$ メチルアミン合成

(a) trans-2-[(2-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの合成

窒素雰囲気下、0℃においての水素化リチウムアルミニウム(1.21g.0.

0320mol)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液にtrans-2-シ 10 アノヘキサノール(1.0g, 7.99mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を滴下し、還流した。2時間後、反応溶液に水、2M-水酸化ナトリウム水溶液、水の順に加えこれをセライトろ過した。ろ液に1M-塩酸-ジエチルエーテル(9.59ml, 9.59mmol)を加え、減圧濃縮した。室温に

おいて濃縮残渣の水溶液 (30ml) に炭酸カリウム (1.99g, 0.014

15 4mol)、エトキシカルボニルフタルイミド(1.93g,8.79 mmol)を加えた。15時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、

t r a n s - 2 - [(2 - E F D キシシクロヘキシル) メチル] - 1 H - イソイン ドール-1, 3 (2 H) - ジオン (1.1736g, 57%) を得た。

(b) $\{cis-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミンの合成$

実施例640(a)の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

25 1 H-NMR (DMSO- d_{6}) δ ; 1. 24-1. 85 (11H, m), 2. 40 (3H, s), 2. 69 (2H, m), 2. 03 (1H, m), 2. 27 (1H, m), 2. 70 (2H, m), 4. 59 (1H, m), 7. 21 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 25 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 98 (1H, s), 12. 81 (1H, s).

実施例647

t r a n s - 2 - [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミンの合成

(a) c i s-2-(2-)ドロキシシクロヘキシル) -1 H-イソインドー 5 ル-1, 3(2H) -ジオンの合成

窒素雰囲気下、室温においてベンゾトリアゾールー1ーイルオキシートリスピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (3.77g, 7.31 mm o 1) のテトラヒドロフラン (10 m l) 溶液に、フタル酸モノメチルエステル (1.31g, 7.31 mm o 1) とN、Nージイソプロピルアミン (1.

- 72ml, 7.31mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)の溶液を、15分間で滴下した。40分後、cis-2-アミノシクロヘキサノール・塩酸塩(1.0g, 6.65mmol)とトリエチルアミン(1.01ml, 7.31mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、先に調整した溶液をゆっくり滴下した。3時間後、パラートルエンスルホン酸(35mg)を加え、還流
- 15 した。5時間後、水を加え飽和水酸化ナトリウム水溶液に移し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチルで溶出)で精製し、cis-2-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソ20 インドール-1,3(2H)-ジオン(1.5746g,97%)を得た。
- (b) t r a n s 2 [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミンの合成

実施例640(a)の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

25 IR (neat) cm⁻¹; 3161, 1508, 1219, 1092, 9 41.

実施例648

 $\{trans-2-[(4-メチルー1H-インダゾールー5-イル) オキシ]$ シクロヘキシル $\}$ メチルアミン・塩酸塩の合成

窒素雰囲気下、室温においての2-Tミノメチルシクロヘキサノール・塩酸塩 (250 mg, 1.51 mm o 1) の水溶液 (4 m 1) に、炭酸カリウム (37

- 5 $5 \,\mathrm{mg}$, 2. $7 \,2 \,\mathrm{mm}$ o 1)、エトキシカルボニルフタルイミド(364 mg , 1. $66 \,\mathrm{mm}$ o 1)を加えた。3時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、cis-2-[(2-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1 H -イソイ
- 10 ンドールー1,3 (2H) -ジオン(291.6mg,75%)を得た。
 - (b) $\{t r a n s 2 [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル } メチルアミンの合成$

実施例640(a)の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

窒素雰囲気下、室温において $\{t\ r\ a\ n\ s-2-[(4-メチル-1H-インダ ゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル}$ メチルアミン(53.8mg, 0.207mmol)の2-プロパノール(1ml)溶液に、1M-塩酸-ジエチル

20 エーテル(249 μ 1, 0.249 \min o 1)を加えた。1時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣を2-プロパノール/アセトニトリルで晶析し、

 $\{trans-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]$ シクロヘキシル $\}$ メチルアミン・塩酸塩(49.4mg, 81%)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 2929, 1508, 1259, 1080, 8 25 10.

実施例649

 $\{trans-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]$ シクロヘキシル $\}$ メチルアミンの合成

(a) 1ーシアノシクロヘキサンー3ーオンの合成

窒素雰囲気下、室温において2-シクロヘキセン-1-オン(5.0g, 0.052mol)の15%-N、N-ジメチルホルムアミド水溶液(<math>60ml)に、塩化アンモニウム(4.17g, 0.078mol)、シアン化カリウム(6.77g, 0.104mol)を加え、100%とした。3時間後、反応溶液を水に移し、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製、<math>1-シアノシクロヘキサン-3-オン(345.4mg, 5.4%)を得た。

(b) cis-2-[(3-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1H-イ 10 ソインドール-1,3(2H)-ジオンの合成

窒素雰囲気下、室温において1ーシアノシクロへキサンー3ーオン(100 mg, 0.812mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、水素化リチウムアルミニウム(92mg, 2.44mmol)を加え、還流した。5時間後、反応溶液に水、水酸化ナトリウム水溶液、水の順に加え、減圧濾過後ろ液に151M-塩酸ージエチルエーテル(974μl, 0.974mmol)を加えた。これを減圧濃縮して得られた残渣の水溶液(4ml)に室温にて炭酸カリウム(202mg, 1.46mmol)、エトキシカルボニルフタルイミド(196mg, 0.893mmol)、アセトニトリル(1ml)を加えた。21時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸舞マグネシウムで乾20燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチルで溶出)で精製し、cis-2-[(3-ヒ

25 (c) $\{trans-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミンの合成$

ジオン (83.5 mg, 40%, シス: トランス=12:1) を得た。

実施例 640 (a) の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例 402 で得た 4-メチルー 1 H-インダゾールー 5-オールを用いた。 1 H-NMR (CDC 1_{3}) δ ; 1.04 (1 H, m), 1.26 (1

ドロキシシクロヘキシル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -

301

H, m), 1. 47 (1H, m), 1. 59 (1H, m), 1. 74-2. 10 (5H, m), 2. 51 (3H, s), 2. 55 (2H, m), 4. 54 (1H, m), 7. 11 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 23 (1 H, d, J=9. 0Hz), 8. 02 (1H, s).

PCT/JP02/05609

5 実施例650

WO 02/100833

 $\{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩合成$

- (a) c i s-3-メトキシシクロヘキサンカルボアミド および t r a n s 3 メトキシシクロヘキサンカルボアミドの合成
- 2 室素雰囲気下、室温において3-メトキシシクロヘキシルカルボン酸(1.0g,6.32mmol,シス:トランス=4:3)のトルエン(20ml)溶液に、塩化チオニル(902mg,7.59mmol)を加え、50℃とした。2時間後、未反応だったためN、N-ジメチルホルムアミド(4滴)を加えた。1時間後、減圧濃縮し得られた残渣のクロロホルム(20ml)溶液を、室温にて15飽和アンモニアークロロホルム溶液(15ml)に滴下した。19時間後、反応溶液を減圧濾過し、ろ液を減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶出)で精製し、cis-3-メトキシシクロヘキサンカルボアミド(364.1mg,37%)およびtransー
- 20 (b) trans-2-[(3-メトキシシクロヘキシル)メチル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

3-メトキシシクロヘキサンカルボアミド(261.3mg, 26%)を得た。

実施例649(b)の方法に準じて反応を行なった。

- (c) t r a n s 2 [(3 t r u + v) v d u v d u + v d u) x f n d u 1 H イソインドールー1、3 (2 H) ジオンの合成
- 25 窒素雰囲気下、-40℃においてtrans-2-[(3-メトキシシクロへキシル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(100mg,0.366mmol)のジクロロメタン(2ml)溶液に、ヨウ化ナトリウム(247mg,1.65mmol)と15-クラウン-5(327μl,1.65mmol)のジクロロメタン(2.7ml)溶液をゆっくり滴下した。10

分後、1 Mートリブロモボランージクロロメタン溶液(1.10m1, 1.10 mm o 1)滴下した。1 時間後、徐々に昇温し2.5 時間後に0 ∞ とした。さらに室温で14 時間後、反応溶液を氷に移しクロロホルムで抽出した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エ 5 チルで溶出)で精製し、t r a n s -2 - [(3-t) に +2 に

- (d) $\{c i s 3 [(4-) チャルー1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H 1 H -$
- 10 実施例 6 4 0 (a) の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施 例 4 0 2 で得た 4 ーメチルー 1 Hーインダゾールー 5 ーオールを用いた。
 - (e) $\{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩の合成$

窒素雰囲気下、室温において $\{c\ i\ s-3-[\ (4-メチル-1H-インダゾ 15-15-1)\}$ マルー 5-17ル オキシ シクロヘキシル $\{c\ i\ s-3-[\ (4-メチル-1H-1)\}$ が $\{c\ i\ s-3-[\ (4-x+1)]\}$ が

20 ロヘキシル}メチルアミン・塩酸塩(21.8mg,74%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO- d_{6}) δ ; 0.93(1H, m), 1.11 (1H, m), 1.28(2H, m), 1.67-1.78(3H, m),

- 2. 02 (1H, m), 2. 11 (1H, m), 2. 37 (3H, s),
- 2. 69 (2H, m), 4. 03 (1H, m), 7. 14 (1H, d, J =
- 25 9. 0 Hz), 7. 26 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7. 86 (3 H, brs.), 8. 01 (1 H, s).

実施例651

 $t r a n s - N - \{4 - [(1 - アセチル - 4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル \} - N, N - ジメチルアミンの合成$

窒素雰囲気下、室温において実施例 4 1 2 で得た t r a n s -N, N - ジメチルーN - $\{4$ - $\{4$ - $\{4$ - $\{4$ - $\{4$ + $\}$ + $\{4$ + $\{4$ + $\}$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\}$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$ + $\{4$

- 5 807mmol)、塩化アセチル(25.2μl, 0.355mmol)を加えた。1時間後、さらにトリエチルアミン(0.420mmol)、塩化アセチル(0.355mmol)を加えた。2時間後、反応溶液を水に移しクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶
- 10 出)で精製し、 $t r a n s N \{4 [(1 アセチル 4 メチル 1 H インダゾール 5 イル) オキシ] シクロヘキシル<math>\}$ N, N ジメチルアミン (20.1 mg, 20%) を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 2937, 1705, 1508, 1252, 9 35, 814.

15 実施例652

WO 02/100833

メチル $t r a n s - 5 - \{ [4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] オキシ} - 4 - メチルー <math>1 H - 1$ 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 2

窒素雰囲気下、0℃において実施例412で得たtransーN,N-ジメチ

ルーNー {4ー [(4ーメチルー1 Hーインダゾールー5ーイル) オキシ] シク20 ロヘキシル} アミンの一塩酸塩(1 0 0 mg, 0.323 mm o l) のアセトン (2 m l) 溶液に、トリエチルアミン(135 μ l, 0.968 mm o l)、クロロギ酸メチル(37 μ l, 0.484 mm o l)を加え、15分後室温に昇温した。1時間後、さらにトリエチルアミン(0.646 mm o l)、クロロギ酸メチル(0.484 mm o l)を加えた。1時間後、クロロホルム(2 m l)を

25 加えた。さらに 3 時間後、反応溶液を飽和食塩水に移しクロロホルムで抽出し、 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶出)で精製 し、メチル $t r a n s - 5 - \{ [4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] オ$ キシ $\} - 4-メチル-1 H-インダゾール-1-カルボキシレート(38.7$

mg, 36%) を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO- d_{6}) δ ; 1.22-1.47 (4H, m),

- 1.84 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.21 (6H, s),
- 2. 26 (1H, m), 2. 39 (3H, s), 4. 00 (3H, s),
- 5 4. 17 (1H, m), 7. 38 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 85 (1H, d, J=9.0Hz), 8. 48 (1H, s).

実施例 6 5 3

 $\{c\ i\ s-1-$ メチル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル $\}$ メチルアミンの合成

- 10 (a) メチル cis-3-メトキシシクロヘキサンカルボキシレート および メチル trans-3-メトキシシクロヘキサンカルボキシレートの合成 窒素雰囲気下、-5℃においてメタノール(30ml)に塩化チオニル(11.3g, 0.0948mol)を20分かけてゆっくり滴下した。15分後、3-メトキシシクロヘキシルカルボン酸(5.0g, 0.0316mol, シス:ト
- 15 ランス=4:3)のメタノール(30ml)溶液を15分かけて滴下した。2. 5時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチルで希釈、これを飽和 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで再抽出後、有機層を 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲル カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、メチル
- 20 cis-3-メトキシシクロヘキサンカルボキシレート(3.0673g,56%)およびメチル trans-3-メトキシシクロヘキサンカルボキシレート(1.5859g,29%)を得た。
 - (b) メチル 3-メトキシー1-メチルシクロヘキサンカルボキシレートの 合成
- 25 窒素雰囲気下、-78℃においてメチル cis-3-メトキシシクロヘキサンカルボキシレート(1.80g,0.0105mol)のテトラヒドロフラン(36ml)溶液に2M-リチウムジイソプロピルアミド溶液(7.32ml,0.0146mmol)を15分かけて滴下した。3時間後、ヨウ化メチル(4.45g,0.0314mmol)のテトラヒドロフラン(9ml)溶液を20分

PCT/JP02/05609

かけて滴下し、徐々に0℃まで昇温した。3時間後、飽和アンモニウム水溶液を加え水に移し酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($^$ キサンノ酢酸エチルで溶出)で精製し、メチル 3-メトキシー1-メチルシクロヘキサンカルボキシレート(1. 8985g, 98%, 4:1の異性体混合物)を得た。

(c) trans-3-メトキシー1-メチルシクロヘキサンカルボン酸の合成

窒素雰囲気下、室温においてメチル 3ーメトキシー1ーメチルシクロへキサンカルボキシレート(1.9835g,0.0106mol,4:1の混合物)のメタノール(16ml)溶液に、2M一水酸化リチウム水溶液(16.0ml,0.0319mol)を加えた。1時間後、50℃とした。さらに3時間後、2M一水酸化リチウム水溶液(0.0213mol)を加えた。1時間後、塩酸水によりpH=4~5としクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶出)で精製した。これをヘキサンで再結晶し白色固体trans-3ーメトキシー1ーメチルシクロヘキサンカルボン酸(1.178g,64%)、ろ液残渣としてcis-3ーメトキシー1ーメチルシクロヘキサンカルボン酸(469.2mg,26%,33%ーtrans-3-3-メトキシー1ーメチルシクロヘキサンカルボン酸(469.2mg,26%,33%ーtrans-3-3-メトキシー1ーメチルシクロヘキサンカルボン酸の混合物)を得た。

(d) t r a n s - 3 - メトキシー 1 - メチルシクロヘキサンカルボアミドの合成

室素雰囲気下、室温においてt r a n s -3 - メトキシー1 - メチルシクロヘキサンカルボン酸(470 mg,2.73 mm o 1)のトルエン(10 m 1)溶 液に、塩化チオニル(390 mg,3.27 mm o 1)、N、N - ジメチルホルムアミド(4 滴)を加え、50 ∞ とした。6 時間後、100 ∞ とした。さらに1時間後、塩化チオニル(1.64 mm o 1)を追加した。2 時間後、減圧濃縮し得られた残渣のクロロホルム(10 m 1)溶液を、室温にて飽和アンモニアークロロホルム溶液(10 m 1)に滴下した。2 時間後、50 ∞ とした。9 時間後、

反応溶液を減圧濾過し、ろ液を減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル→クロロホルム/メタノールで溶出)で精製し、t r a n s -3 - J トキシ-1 - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J - J -

5 (e) 2-[(3-メトキシー1-メチルシクロヘキシル) メチル] <math>-1H- イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

実施例649(b)の方法に準じて反応を行なった。

- 10 実施例650(c)の方法に準じて反応を行なった。
 - (g) $\{cis-1-メチルー3-[(4-メチルー1H-インダゾールー5-1) オキシ] シクロヘキシル <math>\}$ メチルアミンの合成

実施例640(a)の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

15 IR (neat) cm⁻¹; 2921, 1508, 1221, 941, 816.

実施例654

WO 02/100833

20 (a) 2,2ージメチルー5ーオキソシクロヘキサンカルボニトリルの合成 窒素雰囲気下、室温において4,4ージメチルー2ーシクロヘキセンー1ーオン(5.0g,0.0403mol)のN,Nージメチルホルムアミド(30ml)溶液に、塩化アンモニウム(2.37g,0.0443mol)の水溶液(10ml)、シアン化カリウム(3.15g,0.0483mol)の水溶液(20ml)を滴下し、70℃に昇温した。2時間後、反応溶液を水に移しジエチルエーテルで抽出し、さらにジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、2,2ージメチルー5ーオキソシクロヘキサンカルボニトリル(4.033g,66%)を得た。

(b) cis-5-ヒドロキシー2, 2-ジメチルシクロヘキサンカルボニト リルの合成

窒素雰囲気下、0℃において水素化ホウ素ナトリウム(1.00g,0.0265mol)のメタノール(40ml)溶液に、2,2ージメチルー5ーオキソシクロへキサンカルボニトリル(4.0g,0.0265mol)のメタノール(30ml)溶液を滴下した。1時間後、さらに水素化ホウ素ナトリウム(0.0133mol)を加え、室温に昇温した。45分後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、メタノールを減圧濃縮した。得られた水溶液を水で希釈しクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、cisー5ーヒドロキシー2,2ージメチルシクロヘキサンカルボニトリル(3.0550g,75%)を得た。

- (c) trans-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンカルボニトリルの合成
- 25 窒素雰囲気下、室温においての t r a n s -2 , 2 ジメチル 5 [(4 y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y
- 20 Hーインダゾールー5ーオール(507mg, 3.54mmol)を加え、100℃とした。4時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを1Mー水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で
- 25 精製、trans-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンカルボニトリル(351.1mg, 46%)を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3176, 2954, 1508, 1223, 1094, 945.

実施例655

trans-4-メチルー5ー { [3-(1-メチルー1-ニトロエチル) シクロヘキシル] オキシ} -1 Hーインダゾールの合成

(a) cis-3-(1-メチル-1-ニトロエチル) シクロヘキサノール 5 および trans-3-(1-メチル-1-ニトロエチル) シクロヘキサノー ルの合成

窒素雰囲気下、0℃において文献既知の3-(1-メチル-1-ニトロエチ

ル)シクロヘキサノン(1.68g,9.07mmol)のメタノール(17ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(343mg,9.07mmol)を加え
10た。45分後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、メタノールを減圧濃縮した。得られた水溶液を水で希釈しクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、cisー

- 15 29%) およびtrans-3-(1-メチル-1-ニトロエチル) シクロヘキサノール (259.6mg, 15%)、異性体混合物 (55%) を得た。
 - (b) trans-4-メチルー5- { [3-(1-メチルー1-ニトロエチル) シクロヘキシル] オキシ} -1 H-インダゾールの合成

3-(1-メチル-1-ニトロエチル) シクロヘキサノール (499.1mg,

実施例654(c)の方法に準じて反応を行なった。

20 IR (neat) cm⁻¹; 3184, 2931, 1533, 1508, 1 220, 951, 845.

実施例656

c i s - 4 - [(7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロ ヘキサンアミンの合成

25 (a) 4-アミノ-3, 5-ジメチルフェノールの合成

スルファニル酸ナトリウム二水和物 (5.78g, 25.0mmol)の水溶液 (20ml) に亜硝酸ナトリウム (1.90g, 27.5mmol)の水溶液 (4ml) を加えた。この溶液を濃塩酸 (5.1ml) と氷 (30g)の入った ビーカーへと滴下し、20分間氷浴中で保温しA液とした。3,5ージメチルフ

ェノール (3.05g, 250 mmol) に水酸化ナトリウム (5.50g, 138 mmol) の水溶液 (30 ml) 、および氷 (20g) を加えて溶解後、氷浴中にてA液を滴下していった。氷浴中にて1時間攪拌後、65 $^{\circ}$ ~75 $^{\circ}$ に過熱し、ジチオン酸ナトリウム (16.8g, 96.5 mmol) を溶液の色が退色するまで加えた。室温に戻して30分間攪拌後、生じた固体をろ取し、乾燥することにより、4-rミノー3, $5-\tilde{y}$ メチルフェノール (2.46g, 72%) を得た。

309

- (b) 酢酸 [4-(アセチルアミノ)-3, 5-ジメチルフェニル] の合成 4-アミノ-3, 5-ジメチルフェノール (1.10g, 8.02 mm o 1)
- 10 の酢酸エチル(20ml) 懸濁液にピリジン(3.30ml,40.8 mmol)、無水酢酸 (1.90ml,20.1mmol)を加えて70℃で1時間攪拌した。室温に戻した後にヘキサン(60ml)を加えて晶析した。ろ取、乾燥することにより酢酸[4-(アセチルアミノ)-3,5-ジメチルフェニル](1.69g,96%)を得た。
- 15 (c) 酢酸 (1-アセチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) の 合成

酢酸 [4-(アセチルアミノ) -3,5-ジメチルフェニル] (1.69g,7.64 mmol)の酢酸エチル(26ml)溶液に無水酢酸(2.20ml,23.3mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド(124mg,0.3

- 20 8 3 mm o 1) 、酢酸カリウム (1.50g, 15.3 mm o 1) 、亜硝酸イソ アミル (1.34 m l, 9.97 mm o 1) を順次加えて4時間加熱還流した。 室温に戻した後に反応液を水へ注ぎ、 酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗 浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7:1-5:1) にて精製後、ジエ
- 25 チルエーテルにて洗浄することにより酢酸(1-アセチルー7-メチルー1H-インダゾールー5-イル)(875mg, 49%)を得た。
 - (d) 7-メチルー1H-インダゾール-5-オールの合成

酢酸 (1-rセチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) (850 mg, 3.66 mm o l) のメタノールーテトラヒドロフラン (1:1, 7.4

- - (e) cis-4-[(7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成
- 実施例323(a)で得た2-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシ 10 ル)-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオン(123mg,0.5 02mmol)のトルエン溶液(3ml)に7-メチル-1H-インダゾール-5-オール(111mg,0.749mmol)、シアノメチレントリーn-ブ チルホスホラン(226μl)を加えて100℃にて3時間攪拌した。減圧下溶 媒を留去し、クロロホルムで希釈後に1N-水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、
- 15 再度減圧下溶媒を留去した。ここに30%メチルアミンーエタノール溶液(4m 1)を加えて3時間加熱還流した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=7:1:0.1)にて精製することにより cis-4-[(7-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン(<math>70mg, 57%)を得た。
- 20 IR (neat) cm⁻¹; 1508, 1163, 1016, 953, 94 1, 924.

実施例656の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例657の化合物を合成した。但し、3-エチルフェノールを原料に用いた。

実施例657

- 25 c i s 4 [(3 メチル 1 H インダゾール 5 イル) オキシ] シクロ ヘキサンアミン
 - IR (neat) cm⁻¹; 1504, 1448, 1348, 1213, 1 205, 1066, 810.

実施例658

· WO 02/100833

- cis-4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミンの合成
- (a) 酢酸 (1-rvtf)ルー4, 7-ivyfルー1H-ivyfゾールー5-ivル)の合成
- 2、3、5-トリメチルフェノールを原料に用いて、実施例2a)、b)の方法に準じて反応を行い合成した酢酸[4-(アセチルアミノ)-2、3、5-トリメチルフェニル](41.4g,0.176mol)の酢酸エチル(600ml)溶液に無水酢酸(49.8ml,0.528mol)、テトラブチルアンモニウムブロミド(2.85g,0.0088mol)、酢酸カリウム(34.
- 10 5g, 0.352mol)、亜硝酸イソアミル(30.7ml, 0.229 mol)を順次加えて4時間加熱還流した。室温に戻した後に反応液を水へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をトルエン、ジエチルエーテル、メタノールにて順次洗浄し、酢酸(1-アセチル-4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イ
- 15 ル)(20.4g,47%)を得た。またろ液について減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにてヘキサンー酢酸エチル=1:1のフラクションから、酢酸(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)と酢酸(6,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)の混合物(約1:1,7.1g,20%)もあわせて得た。
- 20 (b) 4, 7ージメチルー1Hーインダゾールー5ーオールの合成
 酢酸(1ーアセチルー4, 7ージメチルー1Hーインダゾールー5ーイル)
 (20.3g, 82.4mmol)のメタノールーテトラヒドロフラン(1:1, 170 ml)溶液に氷冷下2Nー水酸化リチウム水溶液(85 ml, 170 mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を反応液へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。アセトニトリルにてリパルプ洗浄することにより4, 7ージメチルー1Hーインダゾールー5ーオール(13.0g, 97%)を得た。
 - (c) cis-4-[(4,7-i)+1+1+1+i)

キシ] シクロヘキサンアミンの合成

実施例323(a)で得た2-(trans-4-ヒドロキシシクロへキシル)-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオン(123mg,0.502mmol)のトルエン溶液(3ml)に4,7-ジメチル-1H-インダゾ ールー5-オール(122mg,0.752mmol)、シアノメチレントリー nーブチルホスホラン(201mg,0.750mmol)を加えて100℃にて5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルムで希釈後に1N-水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、再度減圧下溶媒を留去した。ここに30%メチルアミンーエタノール溶液(10ml)を加えて3時間加熱還流した。一旦溶媒を10留去した後に、再度30%メチルアミンーエタノール溶液(10ml)を加えて7時間加熱還流した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=10:1:0.1)にて精製することによりcis-4-[(4,7-ジメチルー1H-インダゾールー5ーイル)オキシ]シクロへキサンアミン(54mg,42%)を得た。

15 IR (neat) cm⁻¹; 2927, 1676, 1201, 1136, 1 001, 949.

実施例659

cis-3-[(4-クロロ-6,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミンの合成

20 (a) 4-クロロー6, 7-ジメチルー1 H-インダゾールー5-オールの合成 酢酸(4, 7-ジメチルー1 H-インダゾールー5-イル)と酢酸(6, 7-ジメチルー1 H-インダゾールー5-イル)の混合物(約1:1, 5.30g, 26.0 mm o 1)のメタノール(30 m 1)溶液に氷冷下2 N-水酸化リチウム水溶液(28.6 m 1, 57.2 mm o 1)を加えて室温で1.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を反応液へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出することにより4,7-ジメチルー1 H-インダゾールー5-オールと6,7-ジメチルー1 H-インダゾールー5-オールの混合物(4.31g,100%)を得た。この混合物にテトラヒドロフラン(200 m 1)、N-クロロコハク酸イミド(1.74g,13.0 mm o 1)を加えて50℃にて3時間攪拌した。水にあ

けて反応を停止し、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより粗生成物を得た。メタノールにて3回洗浄することにより、4ークロロー6,7ージメチルー1Hーインダゾールー5ーオール(440mg)を得た。またろ液の溶媒を減圧下留去した後、

- 5 シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2:1)にて精 製することにより4ークロロー6,7ージメチルー1Hーインダゾールー5ーオ ール(980mg,計1.42g,56%)を得た。
 - (b) cis-3-[(4-クロロ-6,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成
- 10 実施例385(b)で得た2-(trans-3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオン(246mg,1.00mmol)のトルエン溶液(4ml)に4-クロロー6,7ージメチル-1H-インダゾール-5-オール(197mg,1.00mmol)、シアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(349mg,1.30mmol)を加えて10
- 15 0℃にて3.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルムで希釈後に1 Nー水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、再度減圧下溶媒を留去した。ここに3 0%メチルアミンーエタノール溶液(5 m l)を加えて2時間加熱還流した。溶 媒を留去した後、分取薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム /メタノール/アンモニア水=7:1:0.1)にて精製することにより c i s
- 20 $-3-[(4-\rho \mu \mu -6, 7-i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y + i y$

IR (neat) cm⁻¹; 2937, 1473, 1352, 1296, 1 074, 995, 933.

実施例 6 5 8 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 6 6 0 、 6 6 1 25 の化合物を合成した。

実施例660

cis-3-[(4,7-i) メチル-1H-i) オキシ]シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2931, 1523, 1450, 1356, 1

323, 1099, 1001, 937.

実施例661

t r a n s - 4 - [(4, 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

5 IR (neat) cm⁻¹; 1525, 1227, 1109, 1086, 9 41, 937, 850.

実施例662

 $cis-N-\{4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル<math>\}$ -N、N-ジメチルアミンの合成

- 実施例658で得たcis-4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾールー5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン(100mg,0.386 mmol)のメタノール溶液(2ml)に36%ホルマリン水溶液(161μl,1.93mmol)を加え、1時間室温で攪拌した。そこヘシアノ水素化ホウ素ナトリウム(51mg,0.771mmol)、酢酸(110μl,1.92
- 15 mmol)を加えて室温で18時間攪拌した。窒素ガスでメタノールを飛ばし、 クロロホルムー1Nー水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。 飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、組成 生物を得た。分取薄層シリカゲルクロマトグラフィ(クロロホルム/メタノール /アンモニア水=7:1:0.1)にて精製し、cis-N-{4-[(4,7
- 20 ージメチルー1 Hーインダゾールー5 ーイル)オキシ]シクロヘキシル $\}$ ーN, Nージメチルアミン(7.7 m g, 6.9%)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 1525, 1327, 1227, 1109, 1032, 935.

実施例 6 6 2 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 6 6 3 、6 6 4 2 の化合物を合成した。但し、実施例 6 6 0 で得た c i s - 3 - [(4 , 7 - \cancel{i} \cancel{j} \cancel{j}

実施例663

 $cis-N-\{3-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オ$

キシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン

IR (neat) cm⁻¹; 2935, 1522, 1323, 1099, 1007, 949.

315

実施例664

5 c i s -N -ベンジル<math>-N $-\{3-[(4,7-i) メチル<math>-1$ H-4ンダゾール-5-4ル) オキシ] シクロヘキシル $\}$ アミン

IR (neat) cm⁻¹; 2935, 1525, 1452, 1356, 1 323, 1196, 1097, 1007, 953.

実施例662の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例665の化合物 10 を合成した。

実施例665

 $cis-N-ベンジル-N-\{4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン$

IR (neat) cm⁻¹; 2931, 1523, 1450, 1442, 1 15 323, 1101, 937.

実施例 6 6 2 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 6 6 6 6 7 の化合物を合成した。但し、実施例 6 6 1 で得た t r a n s - 4 - [(4, 7 - $\sqrt{3}$ $\sqrt{3}$ $\sqrt{4}$ $\sqrt{4}$

20 実施例666

 $t r a n s - N - \{4 - [(4, 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル - N, N - ジメチルアミン$

IR (neat) cm⁻¹; 1520, 1450, 1093, 1055, 1036, 953, 928.

25 実施例667

 $t r a n s - N - ベンジル - N - \{4 - [(4, 7 - ジメチル - 1 H - インダゾ - ル - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } アミン$

IR (neat) cm⁻¹; 1525, 1452, 1325, 1201, 1 103, 944. 実施例668

 $cis-N-\{4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル} プロパンアミドの合成$

実施例658で得たcis-4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール5-1-1) オキシ]シクロヘキサンアミン(100mg,0.386 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(2ml)にトリエチルアミン(108μ1,0.775mmol)、プロピオン酸 (32μ1,0.429 mmol)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩(83mg,0.433mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(58mg,0.429mmol)を順次加えて室温で20時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルートルエン1:1にて抽出した。飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、粗成生物を得た。シリカゲルクロマトグラフィ(クロロホルム/メタノール=100:2)に

15 ーイル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド (134mg, 100%) を 得た。

IR (neat) cm⁻¹; 1641, 1541, 1524, 1325, 1 128, 1103, 943.

て精製し、 $cis-N-\{4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5$

実施例 6 6 8 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 6 6 9 の化合物 20 を合成した。但し、実施例 6 6 0 で得た c i s - 3 - [(4, 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いた。 実施例 6 6 9

c i s $-N-\{3-[(4,7-i) x + i)]$ シクロヘキシル} プロパンアミド

25 IR (neat) cm⁻¹; 1639, 1541, 1522, 1323, 1 101, 1003, 949.

た。

実施例670

 $t r a n s - N - \{4 - [(4, 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド$

5 IR (neat) cm⁻¹; 1632, 1537, 1525, 1325, 1 200, 1111, 1082, 943.

実施例671

 $cis-N-\{4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル<math>\}-N-プロピルアミンの合成$

- 実施例668で得たcis-N-{4-[(4,7-ジメチル-1H-インダ ゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}プロパンアミド(116mg,0.368mmol)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)に水素化リチウムアルミニウム(70mg,1.84mmol)を加えて5時間加熱還流した。テトラヒドロフラン10mlを加えて希釈した後。氷冷下にて水(76μl)、4N-水酸化ナトリウム水溶液(76μl)、水(230μl)を順次注意深く加えて反応を停止した。セライトろ過を行い、減圧下溶媒を留去し、粗成生物を得た。分取薄層シリカゲルクロマトグラフィ(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=7:1:0.1)にて精製し、cis-N-{4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-N-プロピルアミン(64mg,58%)を得た。
 - IR (neat) cm⁻¹; 1522, 1325, 1232, 1213, 1 105, 939, 920.

実施例 6 7 1 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 6 7 2 の化合物を合成した。但し、実施例 6 6 9 で得た c i s - N - {3 - [(4, 7 - ジメチ25 ルー1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ]シクロヘキシル}プロパンアミドを原料に用いた。

実施例672

IR (neat) cm⁻¹; 1524, 1454, 1356, 1323, 1099, 1003, 951.

実施例 671 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 673 の化合物を合成した。但し、実施例 670 で得た $trans-N-\{4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル} プロパンアミド原料に用いた。$

実施例673

 $t r a n s - N - \{4 - [(4, 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル - N - プロピルアミン$

10 IR (neat) cm⁻¹; 1525, 1327, 1200, 1107, 9
41.

実施例674

 $2-\{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル<math>\}-1H-イソインドール-1$, 3(2H) -ジオンの合成

- 実施例402で得た5ーヒドロキシー4ーメチルー1Hーインダゾール(2.96g, 20.0mmol),実施例で得た323(a)2ー(trans-4ーヒドロキシシクロヘキシル)ー1Hーイソインドールー1,3(2H)ージオン(4.90g,20.0mmol),トリフェニルホスフィン(5.77g,22.0mmol),テトラヒドロフラン(120ml)の混合物に氷冷下、ジ
- 20 イソプロピルジカルボキシレート(4.85g,24.0mmol)を滴下し、30分後室温に昇温して終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1N-水酸化ナトリウム水溶液(200ml)を加えてクロロホルム(120ml)で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2:
- 25 $1 \sim 1:1$)で溶出することにより精製し、 $2 \{cis-4-[(4-メチル -1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル\} -1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(1.76g,23%)を得た。$

NMR (DMSO- d_6) δ ; 1. 45-1. 72 (4H, m), 2. 0 3 (2H, d, J=14. 1Hz), 2. 55-2. 67 (5H, m), 4.

05-4.17(1H, m), 4.59(1H, s), 7.16(1H, d, J=9.0 Hz), 7.19(1H, d, J=9.2Hz), 7.75-7.88(4H, m), 8.03(1H, s), 12.85(1H, s). 実施例675

- 5 cis-4-[(1,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミンの合成
 - (a) $2-\{c\ i\ s-4-[(1,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル\} <math>-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオンおよび2-\{c\ i\ s-4-[(2,4-ジメチル-2H-インダゾール-5$
- 10 ーイル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) ージオンの合成

実施例 674 で得た c i s-2-[4-(4-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル] <math>-1 H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン(75 m g, 0. 200 m m o l)のジメチルホルムアミド(1 m l)懸

- 15 濁液に炭酸カリウム(55mg, 0.398mmol)、ヨウ化メチル(15 μ 1, 0.241mmol)を順次加えて60 $^{\circ}$ で24時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて、ヘキサン/酢酸エチル=2:1のフラクションより2-
- 20 {cis-4-[(1,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル} -1H-イソインダゾール-1,3 (2H) -ジオン (31 mg、40%)を、ヘキサン-酢酸エチル=1:1のフラクションより2-{cis-4-[(2,4-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル} -1H-イソインダゾール-1,3 (2H) -ジオン (1253mg,17%)を得た。
 - (b) cis-4-[(1,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

(30mg, 0.077mmol) に30%メチルアミンーエタノール溶液 (3ml) を加えて2時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=100:10:1) により精製し、cis-4-[(1,4-ジメチルー1H-インダゾールー5ーイル) オキシ]シクロヘキサンアミン(16mg,80%)を得た。

 1 H-NMR (CD₃OD) δ ; 1. 68 (6H, m), 2. 05 (2H, m), 2. 48 (3H, s), 2. 82 (1H, m), 4. 00 (3H, s), 4. 43 (1H, m), 7. 20 (1H, m), 7. 29 (1

10 実施例676

H, m), 7.94(1H, s).

cis-4-[(2,4-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミンの合成

実施例675 (a) で得た2- {cis-4-[(2, 4-ジメチル-2H-

インダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキシル $\}$ -1 H -1 Y -1 Y

20 100%)を得た。

 1 H-NMR (CD₃OD) δ ; 1. 71 (6H, m), 2. 04 (2H, m), 2. 42 (3H, s), 2. 86 (1H, m), 4. 16 (3H, s), 4. 16 (1H, m), 7. 14 (1H, m), 7. 35 (1H, m), 8. 09 (1H, s).

25 実施例 6 7 5 、 6 7 6 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 6 7 7 ~ 6 8 0 の化合物を合成した。

実施例677

cis-4-[(1-ブチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

321

 1 H-NMR (CD₃OD) δ ; 0. 91 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 27 (2H, sex, J=7. 4Hz), 1. 66 (6H, m)、 1. 83 (2H, qu、 J=7. 4Hz), 2. 02 (2H, m)、 2. 48 (3H, s)、 2. 78 (1H, m), 4. 34 (2H, t, J=7. 0Hz)、 4. 41 (1H, m), 7. 16 (1H, d, J=9. 0 Hz)、 7. 30 (1H, d, J=9. 2Hz), 7. 94 (1H, s). 実施例 678 cis-4-[(2-ブチルー4-メチルー2H-インダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキサンアミン

- 10 $^{1}H-NMR$ (CD₃OD) δ ; 0. 95 (3H, t, J=7. 4 Hz), 1. 31 (2H, six, J=7. 5Hz), 1. 67 (6H, m), 1. 95 (2H, qu, J=7. 3Hz), 2. 02 (2H, m), 2. 43 (3H, s), 2. 8 (1H, m), 4. 39 (2H, t, J=7. 2Hz), 4. 40 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=9. 2Hz),
- 15 7.37 (1H, d, J=9.3Hz), 8.12 (1H, s). 実施例679

c i s $-4-\{[4-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロメチル)-1H$ -インダゾール-5-イル] オキシ $\}$ シクロヘキサンアミン

 1 H-NMR (CD₃OD) δ ; 1. 67 (6H, m), 2. 05 (2 20 H, m), 2. 50 (3H, s), 2. 79 (1H, m), 4. 46 (1 H, m), 5. 12 (2H, q, J=8. 8Hz), 7. 23 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 38 (1H, d, J=9. 2Hz), 8. 07 (1H, s).

実施例680

25 c i s $-4 - \{ [4 - \cancel{y} + \cancel{v} - 2 - (2, 2, 2 - \cancel{y} - \cancel{v} + \cancel{v} + \cancel{v} - 2 + (2, 2, 2 - \cancel{y} - \cancel{v} + \cancel{v} + \cancel{v} + \cancel{v} + \cancel{v} + \cancel{v} + (2, 2, 2 - \cancel{v} + \cancel$

J = 9.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.26 (1H, s).

322

実施例681

実施例674で得たcis-2-[4-(4-メチル-1H-インダゾールー 10 ジオン (375mg, 0.999mmol) のジオキサン (3ml) 懸濁液に2 N-水酸化ナトリウム水溶液(1.5m1)を加えた。氷冷下臭素(36 μ 1, 699mmol)の2N-水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)を加え、 2時間その温度で攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液(5 m l)を加え 15 てエタノール共沸により水を除去した。エタノール(30m1)およびp-トル エンスルホン酸―水和物(38mg, 0.200mmol)を加えて加熱還流し た。 2 時間後 p ートルエンスルホン酸一水和物(152 m g, 0.80 mmol)を加えて更に2時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し酢酸エチルを 加え、1N-塩酸で洗浄した。水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下 20 溶媒を留去した。ここ ~ 1 , 2-ジクロロエタン(5 m 1)を加え、さらに2 H-3, 4-ジヒドロピラン($140\mu l$, 1.53 mmol)、p-トルエンスルホン酸-水和物(38mg, 0.200mmol)を加えて1週間攪拌した。 減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エ チル=4:1) にて精製することにより2- {cis-4-[(3-ブロモ-4 ーメチルー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾールー 25 5-4ル) オキシ シクロヘキシル -1H-4ソインダゾールー1,3 (2)

(b) cis-4-[(3-ブロモー4-メチルー1H-インダゾールー5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

H) -ジオン(162mg, 30%) を得た。

- $2-\{cis-4-[(3-プロモー4-メチルー1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イルー1H-インダゾールー5-イル) オキシ] シクロヘキシル\}$ -1H-イソインダゾールー1, 3 (2H) -ジオン (154mg, 0.286mmol) のジクロロメタン溶液 (7.2ml) にトリフルオロ酢酸 (1.8
- 5 m1)を加えて室温にて1時間攪拌した。飽和重曹水にて反応を停止し、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。ここに30%メチルアミンーエタノール溶液(10ml)を加えて3時間加熱還流した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=10:1:0.1)にて精製
- 10 することにより c i s -4- [(3-プロモ-4-メチル-1H-インダゾール -5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン $(70\,\mathrm{mg},\ 75\%)$ を得た。

 $^{1}H-NMR$ (CD₃OD) δ ; 1. 71 (6H, m), 2. 06 (2H, m), 2. 69 (3H, s), 2. 93 (1H, m), 4. 44 (1H, m), 7. 19 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 29 (1H, d,

15 J = 9.0 Hz).

実施例682

4-エチル-1H-インダゾール-5-オールの合成

- (a) 1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イルー5-(テトラヒドロー2H-ピランー2-イルオキシ) <math>-4-ビニル-1H-インダゾールの合成
- 実施例607(a) 4ーブロモー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー5ー(テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシ)ー1Hーインダゾール(2.00g,5.25mmol)、トリブチルビニルすず(1.83g,5.77mmol)、及び、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(60mg,0.524mmol)の混合物をトルエン(26.0ml)中で加熱 還流下、5時間保温攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(202mg,0.171mmol)を追加し加熱還流下さらに3時間保温攪拌した。冷却後、酢酸エチル希釈して10%アンモニア水を加えて攪拌し、セライトろ過した後、水と酢酸エチルで分配し有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルー5ー(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-4-ビニル-1H-インダゾール(1.35g,78%)を得た。

- (b) 4-エチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テト
- 5 ラヒドロー2H-ピランー2-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

1- テトラヒドロー2H-ピランー2-イルー5-(テトラヒドロー2H-ピランー2-イルオキシ)-4-ビニルー1H-インダゾール(1.35g,4.

11 mm o l) の酢酸エチル(40 m l) 溶液に10%-パラジウム/カーボン(50%含水物,50 m g) を水素雰囲気下、室温常圧で6時間攪拌した。10

- 10 %ーパラジウム/カーボン (50%含水物,670mg)を追加しさらに1.5 時間攪拌した。セライトろ過、メタノール洗浄した後、ろ液を減圧濃縮して4-エチルー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー5ー (テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシ) -1Hーインダゾール (1.41g) を得た。
 - (c) 4-エチル-1H-インダゾール-5-オールの合成
- 15 4ーエチルー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー5ー(テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシ)ー1Hーインダゾール(1.40g)をテトラヒドロフラン(5.0ml)と水(2.5ml)の混合溶媒中に懸濁し、トリフルオロ酢酸(10.0ml)を加え室温で2.5時間保温攪拌した。2Nー水酸化ナトリウム水で中和し、酢酸エチル抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥
- 20 し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出)で精製し、4-エチル-1H-インダゾール-5-オール(314mg, 47%)を白色固体として得た。

s), 8.72 (1H, s), 12.69 (1H, br s).

25

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 15 (3H, t, J=7. 4 Hz), 2. 80 (2H, q, J=7. 4Hz), 6. 92 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 15 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 92 (1H,

実施例407の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例683、684 の化合物を合成した。ただし実施例682で得た4-エチルー1H-インダゾー ルー5-オールを原料に用いた。

実施例683

実施例684

5

- 10 $5-(7 \forall ?? v-4-7 \nu z+v)-4-x + v-1 + v-7 \nu z-v$ ^1H-NMR (CDCl₃) δ ; 1. 28 (3H, t, J=7.5 Hz),
 1. 54-1. 67 (1H, m), 1. 82-2. 20 (5H, m), 2. 82-3. 12 (6H, m), 4. 45 (1H, m), 7. 07 (1H, d, J=9.0 Hz), 7. 24 (1H, dd, J=9.0, 1.0 Hz),
- 15 8. 05 (1H, d, J=1.0Hz).

8. 06 (1H, d, J=0.92Hz).

実施例685

4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-オールの合成

- (a) 2-[1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) <math>-1H-インダゾール-4-イル] プロパ
- 20 ンー2ーオールの合成

実施例 607 (a) 4-プロモー1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イル -5- (テトラヒドロー2H-ピランー2-イルオキシ) -1H-インダゾール (3.81g, 10.0mmol) のテトラヒドロフラン (50m1) 溶液を -78 \mathbb{C} に冷却し、1.57 M n-ブチルリチウム(7.64m1, 12.0

25 mmol)を滴下した。30分間、-78℃で保冷後、アセトン(1.10ml, 15.0mmol)を滴下し-78℃で1時間保冷攪拌した。室温まで昇温し、 さらに1時間保温攪拌した。冷却後、飽和塩化アンモニウム水を加えて攪拌し、 酢酸エチルで分配抽出し有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで 乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、2-[1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルー5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-4-イル]プロパン-2-オール(2.46g,68%)を得た。

- 5 (b) 4ーイソプロピルー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー5ー (テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシ)ー1Hーインダゾール、及び、 4ーイソプロピルー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダ ゾールー5ーオールの合成
- オートクレーブ中で2 [1 テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー5ー10 (テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシ) 1 Hーインダゾールー4ーイル] プロパンー2ーオール (1.92g, 5.33mmol) のエタノール (26ml) 溶液に10%ーパラジウム/カーボン (50%含水物, 1.0g) を加え、60℃, 30気圧の水素雰囲気下で5時間攪拌した。セライトろ過、メタノール洗浄した後、ろ液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、4ーイソプロピルー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー5ー (テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシ) 1 Hーインダゾール (301mg, 16%)、及び、4ーイソプロピルー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーイ
- 20 (c) 4-イソプロピルー1H-インダゾールー5-オールの合成 4-イソプロピルー1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イルー5ー(テトラヒドロー2H-ピランー2-イルオキシ)ー1H-インダゾール(301mg, 0.871mmol)、及び、4-イソプロピルー1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イルー1H-インダゾールー5-オール(586mg, 2.25

ンダゾールー5-オール(586mg, 42%)を得た。

25 mmol)の混合物をジクロロメタン(26ml)溶液にして、トリフルオロ酢酸(6.5ml)を加え室温で4時間保温攪拌した。 酢酸エチルで希釈して飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチル抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチルで溶出)で精製し、4ーイソプロピルー1Hー

インダゾール-5-オール(430mg, 78%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 48 (6H, d, J=7. 2 Hz), 3. 59 (1H, sep, J=7. 2Hz), 6. 95 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 20 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 16 (1 5 H. s).

実施例640(a)に準じて反応を行ない、以下に示す実施例686~689 の化合物を合成した。ただし実施例685で得た4ーイソプロピルー1Hーイン ダゾールー5ーオールを原料に用いた。

実施例686

IR (neat) cm⁻¹; 2933, 2866, 1230, 943, 91 4.

実施例687

IR (neat) cm^{-1} ; 2931, 2862, 1221, 1030, 941, 908.

実施例688

20 t r a n s - 4 - [(4 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2864, 1225, 1045, 943, 908.

実施例689

25 c i s -4-[(4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm⁻¹; 2931, 2866, 1223, 1036, 9 39, 906.

実施例690

5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-4-カルボニトリルの合成

(a) 1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イルー5- (テトラヒドロー2H-ピランー2-イルオキシ) <math>-1H-インダゾールー4-カルボニトリル

実施例607(a)で得た4ーブロモー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2

5 ーイルー5ー(テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシ)ー1Hーインダ
ゾール(763mg, 2.00mmol)、ヨウ化銅(I)(76mg, 0.4
0mmol)、シアン化ナトリウム(412mg, 8.40mmol)、及び、
テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(240mg, 0.208
mmol)の混合物をプロピオニトリル(10.0ml)中で加熱還流下16時

10 間保温攪拌した。冷却後、酢酸エチル希釈してセライトろ過した後、水と酢酸エ
チルで分配し有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ
過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキ
サン/酢酸エチルで溶出)で精製し、1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイ
ルー5ー(テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシ)ー1Hーインダゾー

(b) 5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-4-カルボニトリル

 $\nu - 4 - \mu \pi$ (254 mg, 39%) を得た。

15

ランー2ーイルオキシ) -1 Hーインダゾールー4ーカルボニトリル (227 mg, 0.693mmol) のジクロロメタン (6.5 ml) 溶液にトリフルオ 20 ロ酢酸 (1.5 ml) を室温で滴下し、さらに室温で1.5時間保温攪拌した。酢酸エチル希釈して飽和炭酸水素ナトリウム水でpH7に調整後分配抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し5ーヒドロキシー1Hーインダゾールー4ーカルボニトリル 25 (108 mg, 98%)を得た。

1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー5ー(テトラヒドロー2Hーピ

IR (neat) cm⁻¹; 3404, 2224, 1147, 937, 92 8.

実施例407の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例691の化合物を合成した。ただし実施例690で得た5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-

4-カルボニトリルを原料に用いた。

実施例691

5

5- (アゼパン-4-イルオキシ) -1H-インダゾール-4-カルボニトリル IR (neat) cm⁻¹; 2933, 2211, 1495, 1313, 1 246, 931.

実施例640(a)に準じて反応を行ない、以下に示す実施例692~695 の化合物を合成した。ただし実施例690で得た5ーヒドロキシー1Hーインダ ゾールー4ーカルボニトリルを原料に用いた。

実施例692

IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2218, 1497, 1308, 1 240, 941.

実施例693

15 c i s -5- [(3-アミノシクロヘキシル) オキシ] -1 H-インダゾールー 4-カルボニトリル

IR (neat) cm^{-1} ; 2935, 2216, 1497, 1311, 1242, 945.

実施例694

20 t r a n s - 5 - [(4-r ミノシクロヘキシル) オキシ] - 1 H - インダゾー ルー4 - カルボニトリル

IR (neat) cm⁻¹; 2922, 2208, 1489, 1313, 1 248, 935.

実施例695

25 c i s -5-[(4-アミノシクロヘキシル) オキシ] <math>-1 H-インダゾール-4 -カルボニトリル

IR (neat) cm⁻¹; 2925, 2213, 1487, 1053, 1011, 930.

実施例696

PCT/JP02/05609

5 - (アゼパン-4-イルオキシ) - 1 H-インダゾール-4-カルボキサミド の合成

実施例691で得た5-(アゼパン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール -4-カルボニトリル(9.2 mg, 0.036 mm o 1)のt-ブタノール 5 (2 m1)溶液に水酸化カリウム(粉末、100 mg)を室温で添加し、加熱 還流下30時間保温攪拌した。エタノール希釈してろ過、減圧濃縮して粗生成物 を得た。 シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/ 28%アンモニア水で溶出)で精製し5-(アゼパン-4-イルオキシ)-1H -インダゾール-4-カルボキサミド(2.5 mg, 25%)を得た。

10 MS: m/z = 275 (M+1)

実施例696の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例697の化合物を合成した。

実施例697

c i s-5-[(3-アミノシクロヘキシル)オキシ]-1H-インダゾールー

15 4ーカルボキサミド

MS : m/z = 2.75 (M+1)

実施例698

2-[4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロ ヘキシル] <math>-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

20 窒素下、実施例385(b)で得た2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(1.23g,5.01 mmo1)、実施例469で得た4-メトキシー1H-インダゾールー5ーオール(0.906g,5.52mmo1)と90%-シアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(161g,6.02mmo1)をトルエン(20m1)で溶解し、5時間加熱還流した。室温に戻して、反応液に水と1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、トルエンを追加して分液し、水層より更にトルエンで抽出した。トルエン層を合わせて、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1,1/1で溶出)で精

331

PCT/JP02/05609

製を行うことで、2-[4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] <math>-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン(1.29g, 収率66%) を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3373, 2949, 2360, 1697, 1 5 508, 1375, 1350, 1238, 1219, 1076, 1035, 1 018.

10 実施例699

WO 02/100833

2- [c i s-3- [(4-メトキシー1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン IR (neat) cm⁻¹; 2358, 2343, 1701, 1508, 1373, 1349, 1228, 1087, 1033.

15 実施例700

N- [c i s - 3 - [(4-) トキシー 1 H - (4-) H - (4-) オキシー (4-) シ] シクロヘキシル] - N, N - (4-) ドルアミン・ (4-) 塩酸塩の合成

窒素下、実施例 583 で得た cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン(<math>100mg, 0.383

- 20 mmo1)と36%-ホルムアルデヒド(160mg, 1.91mmo1)をアセトニトリル(2m1)とメタノール(2m1)に懸濁し、室温で20分攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(48mg, 0.765mmo1)と酢酸(0.2m1)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希釈し、1N-水酸化ナトリウム水溶液、水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1.
 - シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1、 クロロホルム/メタノール/アンモニア水=20/1/0.1で溶出)で精製を 行った。 精製したものをイソプロピルアルコールで溶解し、4N-塩酸/ジオ キサン溶液を加えて攪拌後、減圧下で溶媒を留去する事で、N- [c i s - 3 -

[(4-) トキシー1 Hーインダゾールー5 ーイル)オキシ] シクロヘキシル] ーN, Nージメチルアミン・1 塩酸塩(43 m g, 収率3 4%)を得た。

332

IR (neat) cm^{-1} ; 3600 · 2100, 1508, 1380, 1 352, 1230, 1089, 1035, 962.

5 実施例701

- 10 窒素下、実施例 5 8 3 で得た c i s 3 [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (100mg, 0.383 mm o 1) をN, N-ジメチルホルムアミド (3 m 1) に懸濁し、酢酸 (25μ1, 0.421mm o 1) とトリエチルアミン (107μ1, 0.765 mm o 1) を加えて、続いて1-エチル- (3-(3 ジメチルアミノプロ
- 15 ピル) カルボジイミド・1 塩酸塩(8 1 mg, 0. 4 2 1 mm o 1) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(5 7 mg, 0. 4 2 1 mm o 1)を加えて、室温で2 1 時間攪拌した。

1 N一水酸化ナトリウム水溶液を加えて30分攪拌後、酢酸エチルで3回抽出し、 酢酸エチル層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて

- 20 乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/4とクロロホルム/メタノール=10/1で溶出)で精製を行うことで、N-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]アセトアミド(<math>106mg,収率91%)を得た。
- 25 (b) N-エチル-N-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール -5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アミン・<math>1 塩酸塩の合成

窒素下、N-[cis-3-[(4-メトキシー1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アセトアミド(<math>106mg, 0.349mmol) テトラヒドロフラン(5ml)で溶解し、水素化リチウムアルミニウ

10

PCT/JP02/05609

ム (27 mg, 0.699 mm o 1) を加え、その後約4時間加熱還流下で攪拌 した。

氷冷として、反応液をテトラヒドロフランで希釈して、水(68μ 1)を加えて 攪拌後、4N-水酸化ナトリウム水溶液(68μ 1)と水(200μ 1)を加え て攪拌した。固体を濾去して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリ カゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/2, 100/5で溶出)で精製を行った後、イソプロピルアルコールに 溶解し4N-塩酸/ジオキサン溶液を加えて、濃縮乾固することで、N-エチル -N-[c i s -3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキ シ]シクロヘキシル]アミン・1塩酸塩(40mg, 収率35%)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3600·2300, 1583, 1508, 1452, 1382, 1350, 1228, 1091, 1036. 実施例702

窒素下、実施例 583 で得た cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン(<math>100mg, 0.383

20 mmol)をN, Nージメチルホルムアミド (2ml)に懸濁し、プロピオン酸 (31 μ 1, 0.421mmol)とトリエチルアミン (107 μ 1, 0.765mmol)を加えて、続いて1ーエチルー (3-(3'ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド・1塩酸塩(81mg, 0.421mmol)と1ーヒドロキシベンゾトリアゾール(57mg, 0.421mmol)を加えて、室温で2524時間攪拌した。水を加えて、酢酸エチルで3回抽出し、酢酸エチル層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0,100/2で溶出)で精製を行うことで、N-[cis-3-[(4-メトキシー1Hーインダゾールー5ーイ

- ル) オキシ] シクロヘキシル] プロパンアミド(141mg, 収率116%) を 淡黄色タールとして得た。
- (b) N- [c i s-3-[(4-メトキシー1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N-プロピルアミンの合成
- 5 窒素下、N-[cis-3-[(4-メトキシー1H-インダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキシル]プロパンアミド(141mg,0.444mmol)テトラヒドロフラン(7ml)で溶解し、水素化リチウムアルミニウム(84mg,2.22mmol)を加え、その後2時間加熱還流下で攪拌した。 氷冷として、反応液をテトラヒドロフランで希釈して、水(84 μ 1)を加えて
- 10 攪拌後、4N-水酸化ナトリウム水溶液($84\mu1$)と水($250\mu1$)を加えて攪拌した。固体を濾去して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/2, 100/5で溶出)で精製を行うことで、N-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]
- 15 -N-プロピルアミン(57mg, 収率42.3%)を無色タールとして得た。
 IR (neat) cm⁻¹; 2933, 2856, 2360, 1508, 1388, 1348, 1218, 1095, 1034, 920.

実施例702(a)の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例703、704の化合物を合成した。

20 実施例703

N- [cis-4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アセトアミド

IR (neat) cm⁻¹; 3241, 2944, 2358, 1616, 1560, 1506, 1400, 1336, 1325, 1257, 1225, 1124, 1101, 1039, 941, 908.

実施例704

25

N- [c i s - 4 - [(4- y + + v - 1 H - 1 y y y - v - 5 - 1 u) オキシ] シクロヘキシル] プロパンアミド

IR (neat) cm^{-1} ; 3300 · 270, 2360, 1637, 1

335

506, 1340, 1252, 1227, 1120, 1095, 929.

実施例 702 (b) の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 705 の化合物を合成した。但し、実施例 703 で得たN-[cis-4-[(4-メトキシー1H-インダゾールー5-イル) オキシ]シクロヘキシル] アセトアミドを原料に用いた。

実施例705

N-x チルーN-[4-[(4-x)++)-1H-(4) オン] シクロヘキシル] アミン

IR (neat) cm⁻¹; 2950·2300, 1495, 1350, 1 10 290, 1225, 1209, 1021, 970, 923.

実施例702(b)の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例706の化合物を合成した。但し、実施例704で得たN-[cis-4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]プロパンアミドを原料に用いた。

15 実施例706

IR (neat) cm⁻¹; 3153, 2931, 1506, 1348, 1 221, 1091, 939.

20 実施例700の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例707の化合物を 合成した。但し、実施例585で得たcis-4-[(4-メトキシ-1H-イ ンダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン・一塩酸塩のフリー体を 原料に用いた。

実施例707

IR (neat) cm⁻¹; 2940, 2651, 2360, 1498, 1 387, 1351, 1232, 1033, 1018, 933.

実施例391の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例708~712の

化合物を合成した。ただし、実施例 411 で得た cis-3-[(4-メチルー1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いた。 実施例 <math>708

N- $\{c i s - 3 - [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]$

5 シクロヘキシル} ブタンアミド

IR (neat) cm⁻¹; 3278, 3178, 2948, 2865, 1 633, 1542, 1513, 1214, 1085, 954.

実施例709

 $N - \{c \ i \ s - 3 - [(4 - \lambda f) - 1H - (4 - \lambda f) - (4 - \lambda f) \}$

10 シクロヘキシル ペンタンアミド

融点:190~193℃

実施例710

 $N-\{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]$ シクロヘキシル $\}$ シクロペンタンカルボキシアミド

15 融点:242~244℃(分解)

実施例711

N- $\{c\ i\ s-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]$ シクロヘキシル $\}$ ベンズアミド

IR (neat) cm⁻¹; 3297, 3172, 2940, 2865, 1 20 627, 1540, 1083, 950, 694.

実施例712

 $N\sim 2\sim$, $N\sim 2\sim ジメチルーN\sim 1\sim -\{c\ i\ s-3-[(4-メチルー1H$ ーインダゾールー5ーイル) オキシ] シクロヘキシル} グリシンアミド

IR (neat) cm⁻¹; 3286, 2950, 2815, 2765, 1 25 646, 1525, 1513, 1216, 1085, 952.

実施例399の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例713の化合物を合成した。ただし、実施例708で得た $N-\{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル}ブタンアミドを原料に用いた。$

実施例713

cis-N-ブチルー3-[(4-メチルー1H-インダゾールー5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm⁻¹; 3270, 2937, 2858, 1517, 1 5 209, 939, 792.

実施例399の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例714の化合物を合成した。ただし、実施例709で得たN-{cis-3-[(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}ペンタンアミドを原料に用いた。

10 実施例714

cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]-N-ペンチルシクロヘキサンアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 3249, 2929, 2863, 2761, 1517, 1220, 1091, 937 cm^{-1} .

15 実施例399の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例715の化合物を合成した。ただし、実施例710で得たN-{cis-3-[(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}シクロペンタンカルボキシアミドを原料に用いた。

実施例715

20 c i s -N- (シクロペンチルメチル) -3- [(4-メチル-1H-インダゾ -ル-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

融点:140~142℃

実施例399の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例716の化合物を合成した。ただし、実施例711で得たN- $\{cis-3-[(4-メチル-1)]$

25 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ベンズアミドを原料に用いた。

実施例 7 1 6

cis-N-ベンジル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm⁻¹; 3255, 2929, 2854, 1521, 9 41, 746, 700.

実施例717

c~i~s-N-(2-クロロベンジル)-3-[(4-メチルー<math>1~H-インダゾー $5~\nu-5$ -イル)オキシ]シクロヘキサンアミンの合成

実施例411で得た c i s -3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン(100mg, 0.407mmol)のメタノール(5ml)溶液中に2-クロロベンズアルデヒド(46 μ l, 0.407mmol)、酢酸(23 μ l, 0.407mmol)を加え室温で30分撹拌 した後、酢酸(46 μ l, 0.814mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(28mg, 0.447mmol)を加えて2時間半撹拌した。次に、反応液を飽和重曹水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1で溶15 出)で精製することにより、cis-N-(2-クロロベンジル)-3-[(4-メチルー1H-インダゾールー5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン(100mg,66%)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 0.93-1.02(1H, m), 1.15-1.31(3H, m), 1.69-1.73(1H, m), 1.

20 86-1.89 (1H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.26 -2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.40-2.48 (1 H, m), 3.72-3.82 (2H, m), 3.97-4.03 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=8.9Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J=7.8, 1.4Hz), 7.52 (1H, 25 dd, J=7.6, 1.7Hz), 8.00 (1H, s), 12.86 (1 H, s).

実施例718

IR (neat) cm⁻¹; 3253, 2931, 2854, 1575, 1 5 213, 941, 786.

実施例719

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 0.90-1.00 (1H, m),

- 10 1. 12-1. 31 (3H, m), 1. 68-1. 71 (1H, m), 1. 84-1. 87 (1H, m), 1. 95-1. 99 (1H, m), 2. 13 (1H, brs), 2. 23-2. 26 (1H, m), 2. 35-2. 42 (4H, m), 3. 64-3. 72 (2H, m), 3. 94-4. 00 (1H, m), 7. 08 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 26 (1H, d,
- 15 J=8.9Hz), 7.32(4H, s), 7.99(1H, s), 12. 86(1H, s).

実施例720

cis-N-(2-メトキシベンジル)-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.92-1.03 (1H, m), 1.14-1.32 (3H, m), 1.69-1.72 (1H, m), 1. 84-1.87 (1H, m), 1.96-1.99 (1H, m), 2.25 -2.28 (1H, m), 2.36-2.45 (4H, m), 3.62-3. 71 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.96-4.01 (1H,
- 25 m), 6.84-6.91 (2H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=8.9Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例721

cis-N-(3-メトキシベンジル)-3-「(4-メチル-1H-インダゾ

ールー5ーイル)オキシ]シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm⁻¹; 3261, 2931, 2856, 1612, 1 514, 1265, 941, 781.

実施例722

5 c i s -N-(4-メトキシベンジル) -3-[(4-メチル-1H-インダゾ -ル-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

融点:164~166℃

実施例723

4ーメチルー5ー [(cis-3ーピペリジン-1-イルシクロヘキシル) オキ

10 シ] -1 H-インダゾールの合成

窒素下、実施例 411 で得た c i s-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン(<math>100 mg, 0.403 mm o l)と 25% - グルタルアルデヒド(187 mg, 0.448 mm o l)

をメタノール (10ml) に溶解し、室温で40分攪拌後、シアノ水素化ホウ素

- 15 ナトリウム(51mg, 0.815mmol)と酢酸(0.2ml)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希釈し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液し、更に水層からクロロホルムで抽出した。 クロロホルム層を合わせて水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲル
- 20 カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/2, 100/4で溶出)で精製を行うことで、4-メチル-5-[(cis-3-ピペリジン-1-イルシクロヘキシル)オキシ]-1H-インダゾール(91mg,収率71.2%)を白色アモルファスとして得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3167, 2933, 2358, 2343, 1 508, 1221, 1155, 1095, 985, 941.

実施例724

25

 $c~i~s-3~\left[\left(4-$ メチルー1-テトラヒドロー2~H-ピランー2-イルー1~H

窒素下、実施例411で得たcis-3-[(4-メチル-1H-インダゾー

PCT/JP02/05609

(500 mg, 2.04) シクロヘキサンアミン (500 mg, 2.04) mmol) をジクロロメタン (10ml) に懸濁し、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン $(205\mu1, 2.24mmo1)$ とpートルエンスルホン酸・ピリジニ ウム(51mg, 0.204mmol)を加えて、続いてpートルエンスルホン 酸・1水和物(387mg, 2.04mmol)を加えた。N-メチル-2-ピロリジノン(10ml)を加えて溶解し、室温で17時間、60℃で3.5時間 と80℃で10時間攪拌した。室温に戻して、1Nー水酸化ナトリウム水溶液を 加えて、クロロホルムで2回抽出した。クロロホルム層を合わせて飽和食塩水で 洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去す る事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/ 10 メタノー $\nu = 20/1$, クロロホルム/メタノー ν /アンモニア $\chi = 10/0$. 8/0. 1で溶出)で精製を行うことで、cis-3[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (602mg, 収率89.6%) を無色タールとして得た。 IR (neat) cm⁻¹; 2933, 1504, 1222, 1079, 1 15 039, 980, 912.

実施例725

WO 02/100833

4ーメチルー5ー [(cis-3ーピロリジンー1ーイルシクロへキシル)オキシ]ー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾールの合成 窒素下、実施例724で得たcis-3[(4ーメチルー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキサンアミン(100mg,0.304mmol)をN,Nージメチルアセトアミド(3ml)に溶解し、1,4ージブロモブタン(36μl,0.304mmol)と炭酸カリウム(105mg,0.759mmol)を加えて、80°で1.5時間攪拌した。室温に戻して、水を加えてクロロホルムで2回抽出した。クロロホルム層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/アンモニア水=100/0,100/2で溶出)で精製を行うことで、4ーメチルー5ー[(cis-3ーピロ

リジン-1-イルシクロヘキシル)オキシ] -1-テトラヒドロ-2 H-ピラン -2-イル-1 H-インダゾール(64 m g , 収率55.0%)を淡黄色タール として得た。

¹H-NMR (CDC1₃) δ; 7. 97 (s, 1H), 7. 34 (d, 1H, 5 J=9. 0Hz), 7. 10 (d, 1H, J=9. 0Hz), 5. 66 (dd, 1H, J=9. 5, 2. 6Hz), 4. 04-3. 93 (m, 2H), 2. 66 (m, 4H), 2. 61-2. 39 (m, 2H), 2. 46 (s, 3H), 2. 22-1. 98 (m, 5H), 1. 86-1. 65 (m, 8H), 1. 54 (m, 1H), 1. 48-1. 21 (m, 3H).

10 LC/MS; M+1=384.

実施例726

4-メチルー5-[(c i s-3-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール・1塩酸塩の合成

窒素下、実施例725で得た4-メチル-5-「(cis-3-ピロリジン-

15 1ーイルシクロヘキシル)オキシ] ー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾール(60mg, 0.156mmol)をイソプロピルアルコール(2ml)に溶解し4Nー塩酸/1,4ージオキサン溶液(2ml)を加えて、室温で3時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/アンモニア水=100/

- 20 0,100/2,100/4で溶出)で精製を行った後、4N-塩酸/1,4-ジオキサン溶液を加えて、減圧下で溶媒を留去する事で、4-メチル-5- [(cis-3-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)オキシ]-1H-インダゾール・1塩酸塩(55mg,収率100%)を吸湿性のある淡黄色固体として得た。
- 25 IR (neat) cm⁻¹; 3600·2300, 1635, 1508, 1 456, 1380, 1221, 1089, 997, 943.

実施例727

4-メチル-5-[(c i s-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) オキシ -1-テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル-1 H-インダゾールの合成

343

窒素下、実施例724で得たcis−3[(4−メチル−1−テトラヒドロー 2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキ サンアミン(90mg, 0.273mmo1)をN, N-ジメチルアセトアミド (2ml) に溶解し、ビス (2-ブロモエチル) エーテル $(34\mu 1, 0.27)$ 3 mm o 1) と炭酸カリウム (9 4 mg, 0.683 mm o 1) を加えて、80 5 ℃で6時間攪拌した。室温に戻して、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、ク ロロホルムで3回抽出した。クロロホルム層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、 無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得 た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/アンモ ニア水= 100/0,100/1で溶出)で精製を行うことで、4-メチルー 10 5-[(cis-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テ トラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾール(83mg,収率7 6.0%) を淡黄色タールとして得た。 ¹H-NMR (CDC1₃) δ; 7. 97 (s, 1H), 7. 34 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7. 10 (d, 1)H, J = 8.8 Hz), 5.66 (dd, 1H, J = 9.4, 2.6 Hz), 4. 15 04-3.93 (m, 2H), 3.71 (m, 5H), 2.55 (m, 5H), 2. 46 (s, 3H), 2. 35 (m, 2H), 2. 17-2.01 (m, 3) H), 1. 89-1. 65 (m, 5H), 1. 49-1. 30 (m, 2H), 1. 21 (m, 2H).

20 LC/MS: M+1=400.

実施例728

4-メチルー5-[(c i s-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾールの合成

窒素下、実施例 7 2 7で得た 4 ーメチルー 5 ー [(cis - 3 ーモルホリンー 25 4 ーイルシクロヘキシル) オキシ] ー1ーテトラヒドロー2 Hーピランー2ーイルー1 Hーインダゾール (80 mg, 0.200 mm o 1) をイソプロピルアルコール (3 m 1) に溶解し4 Nー塩酸/1,4 ージオキサン (3 m 1) を加えて、室温で19時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0,

100/1,100/2で溶出)で精製を行う事で、4-メチルー5- [(cis-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル)オキシ]-1H-インダゾール(55mg,収率87.1%)を白色アモルファスとして得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3197, 2935, 2858, 1508, 1 5 223, 1113, 1031, 993, 941.

実施例729

窒素下、実施例 7 1 6 で得た N ーベンジルーNー [cis-3-[(4-メチ10 ルー1 Hーインダゾールー5ーイル) オキシ]シクロヘキシル] アミン (1 5 0 mg, 0.447 mm o 1) と 3 6 % ーホルムアルデヒド (5 6 mg, 0.67 1 mm o 1)をメタノール (5 m 1) に懸濁し、酢酸 (0.2 m 1)を加えて室温で30分攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (5 6 mg, 0.894 mm o 1)を加えて室温で17時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希15 釈後、1 N ー水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液し、更に水層からクロロホルムで抽出した。 クロロホルム層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグ

- 15 釈後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液し、更に水層からクロロホルムで抽出した。 クロロホルム層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/アンモニア水=100/0,100/1で溶出)で精製を行うことでN-ベンジル-N-メチル-N-
- 20 [cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アミン(136mg, 収率87.0%)を白色アモルファスとして得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3172, 2935, 2858, 1508, 1 221, 1093, 1001, 941.

25 実施例730

N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル] アミンの合成

窒素下、実施例 729 で得たN-ベンジル-N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] ア

ミン (80mg, 0.229mmol)をエタノール (4ml)で溶解し、ギ酸アンモニウム (144mg, 2.29mmol)を加え、10%-Pd/C (50%含水品) (20mg)を添加して、2時間加熱還流下で攪拌した。室温に戻してPd/Cを濾去後、減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/1, 100/2, 100/4で溶出)で精製を行うことで、NーメチルーN-[cis-3-[(4-メチルー1H-インダゾールー5-イル)オキシ]シクロヘキシル]アミン (50mg, 収率84.2%)を白色アモルファスとして得た。

10 IR (neat) cm⁻¹; 3500·1495, 1373, 1218, 1 203, 1093, 1025, 943.

実施例731

N- [c i s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル] - N - フェニルアミン・1 塩酸塩の合成

- 15 (a) N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] <math>-N-7 エニルアミンとN-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] <math>-N, N-ジフェニルアミンの合成
- 20 室素下、トリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム) ジパラジウム (0) (57mg, 0.0554mmol) とrac-2, 2'ービス (ジフェニルホスフィノ)ー1, 1'ービナフチル (69mg, 0.111mmol) をトルエン (2ml) に溶解して室温で1時間攪拌した。ブロモベンゼン (117μl, 1.108mmol) と実施例 724で得た cis-3 [(4-メチルー
- 25 1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾールー5ーイル)
 オキシ]シクロヘキサンアミン(365mg, 1.108mmol)をトルエン
 (8ml)で溶解したものと、ナトリウムtertーブトキシド(213mg,
 2.22mmol)を加え、80℃で4時間攪拌した。室温に戻して、反応液に
 水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、

WO 02/100833

346

無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー($n-\alpha$ +サン/酢酸エチル=5/1, 4/1で溶出)で精製を行うことで、黄色アモルファスのN-

[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルー5 1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル]-N-フェニルアミン(174mg,収率38.7%)と白色アモルファスのN-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-N,N-ジフェニルアミン(83mg,収率15.6%)をそれぞれ得た。

10 (b) N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル] <math>-N-フェニルアミン・1 塩酸塩の合成

窒素下、N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル]-N-フェニルアミン(<math>100mg, 0.247mmol)をイソプロピルアルコー

- 15 ル(4m1)に溶解し4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液(4m1)を加えて、室温で20時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、イソプロピルアルコールで充分に分散懸濁後、固体を濾取して少量のイソプロピルアルコールで洗浄し、減圧下で乾燥させる事で、N-[cis-3-[(4-メチルー1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-N-フェニルア
 20 ミン(71mg,収率80.5%)を白黄色固体として得た。
- IR (neat) cm⁻¹; 3100·2300, 1531, 1492, 1 388, 1375, 1268, 1213, 1200, 978. 実施例732

N- [c i s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] 25 シクロヘキシル] - N, N - ジフェニルアミンの合成

窒素下、実施例 731 (a) で得たN-[cis-3-[(4-メチル-1-5-1)] で表下、実施例 731 (a) で得たN-[cis-3-[(4-メチル-1-5-1)] アトラヒドロ-2H-ピラン-2-1ルー 1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N, N-ジフェニルアミン (82mg, 0.172 mmole) をイソプロピルアルコール (4ml) に溶解し4N-塩酸/1.4-

ジオキサン溶液(4 m 1)を加えて、室温で20時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去して飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。 酢酸エチル層を水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n ーヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製を行うことで、N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-N,N-ジフェニルアミン(52mg,収率76.8%)を白黄色アモルファスとして得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3172, 2937, 2358, 2343, 1 10 587, 1492, 1294, 1223, 1093, 1010, 945. 実施例733

N-メチル-N- [c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N-フェニルアミンの合成

(a) NーメチルーNー[cis-3-[(4-メチルー1ーテトラヒドロー215 Hーピラン-2ーイルー1Hーインダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキシル]-Nーフェニルアミンの合成

- 20 mmo1) と36%ーホルムアルデヒド(31mg, 0.370mmo1) をメタノール(4m1)に溶解し、酢酸(0.2m1)を加えて室温で1時間攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(31mg, 0.493mmo1)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希釈して、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液し、更に水層をクロロホルムで抽出した。 クロロホ
- 25 ルム層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、 濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1で溶出)で精製を行うことで、 N-メチル-N-[c i s - 3 - [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-4ル-1H-4ンダゾール-5-4ル)オキシ]シクロヘキシル]-

収率87.1%)を白色アモルファスとして得た。

N-フェニルアミン(89mg, 収率86.0%)を無色タールとして得た。

(b) N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] <math>-N-フェニルアミンの合成

348

窒素下、N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ5-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-N-フェニルアミン(89mg、0.212mmol)をイソプロピルアルコール(4ml)に溶解し4N-塩酸/1、4-ジオキサン溶液(4ml)を加えて、室温で22時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去して、アンモニア水を加えて中和して減圧下で濃縮乾固し、得られた濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(<math>n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製を行うことで、N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-N-フェニルアミン(62mg、

IR (neat) cm⁻¹; 3172, 2937, 2859, 1594, 1 504, 1223, 1200, 1093, 943.

実施例734

15

4-メチルー5-(4-ニトロフェノキシ)-1 H-インダゾールの合成 (a) 4-メチルー1-テトラヒドロー2 H-ピランー2-イルー1 H-インダ ゾールー5-オールの合成

PCT/JP02/05609

収率60.9%)で得た。

WO 02/100833

- (b) 4ーメチルー5ー(4ーニトロフェノキシ) -1Hーインダゾールの合成 窒素下、4ーメチルー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾールー5ーオール(200mg, 0.861mmol)をN,Nージメチ ルホルムアミド(5ml)に溶解し、4ーフルオロニトロベンゼン(100μl,0.947mmol)と炭酸カリウム(179mg,1.29mmol)を加えて、50℃で1時間攪拌した。室温に戻して、1Nー塩酸水(6ml)とメタノール(3ml)を加えて室温下で2時間攪拌した。飽和重曹水を加えてpH=9として、酢酸エチル/トルエン=3/1で2回抽出した。抽出層を合わせて水と 10 飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製を行うことで、4ーメチルー5ー(4ーニトロフェノキシ)-1Hーインダゾール(192mg,収率82.8%)を黄色固体として得た。
- 15 IR (neat) cm⁻¹; 3180, 2359, 2343, 1589, 1 506, 1487, 1348, 1348, 1111.

実施例735

4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] アニリン・1塩 酸塩の合成

- 20 窒素下、実施例 7 3 4 で得た 4 ーメチルー 5 ー (4 ーニトロフェノキシ) ー 1 Hーインダゾール (1 3 9 mg, 0.5 1 6 mm o 1) メタノール (2 0 m 1) で溶解し、10% ー P d / C (5 0 %含水品) (2 0 mg) を添加して、常圧室温下で1.5 時間水素接触攪拌を行った。窒素置換後、P d / Cを濾去後減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差のうち、(5 0 mg, 0.186 mm o 1)
- 25 をイソプロピルアルコール (3 m 1) で溶解し、4 N 塩酸/1, 4 ジオキサン溶液 (2 m 1) を加えて、室温で1.5 時間攪拌した。析出した固体を濾取して、濾液で共洗いの後少量のイソプロピルアルコールで洗浄して、減圧下で乾燥する事で、4 [(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル)オキシ]アニリン・1 塩酸塩 (3 9 m g, 収率 7 8 %) を白色固体として得た。

350

IR (neat) cm⁻¹; 3200·2200, 1504, 1241, 1 201, 1103.

実施例736

WO 02/100833

4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾールの合成

5 (a) 4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

窒素下、実施例 734 (a) で得た4-メチルー1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イルー1H-インダゾールー5-オール(130mg, 0.560mmol)とm-ジニトロベンゼン(103mg, 0.615mmol)をN-

- 10 メチルー 2-ピロリジノン(4m1)に溶解し、炭酸カリウム(193mg, 1.39mm o 1)を加えて、120 \mathbb{C} で2時間と150 \mathbb{C} で2時間攪拌した。反応液に水を加えてトルエン/酢酸エチル=1/3 で2回抽出し、抽出層を合わせて水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフ
- - (b) 4-メチルー5- (3-ニトロフェノキシ) -1 H-インダゾールの合成 窒素下、4-メチルー5- (3-ニトロフェノキシ) -1-テトラヒドロ-2
- 20 Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾール(136mg, 0.385 mmol)をメタノール(5ml)に溶解し、4Nー塩酸/1,4ージオキサン溶液(5ml)を加えて室温で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去後、飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する
- 25 事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー $(n-\wedge + \forall \nu)$ 酢 酸エチル= 3/1 で溶出)で精製を行うことで、4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1 H-インダゾール(94 m g,収率 91 %)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3500·2700, 1531, 1513, 1 473, 1346, 1276, 1232, 939. 351

PCT/JP02/05609

実施例737

WO 02/100833

3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] アニリン・1 塩酸塩の合成

IR (neat) cm⁻¹; 3300·2200, 1531, 1485, 1 15 387, 1270, 1254, 1203, 1141, 1082, 953. 実施例738

5-(2-クロロー4-ニトロフェノキシ)-4-メチルー1H-インダゾール の合成

窒素下、実施例 7 3 4 (a) で得た 4 ーメチルー 1 ーテトラヒドロー 2 Hーピ 20 ランー 2 ーイルー 1 Hーインダゾールー 5 ーオール (150 mg, 0.646 mm o 1) と 3 ークロロー 4 ーフルオロニトロベンゼン (125 mg, 0.71 0 mm o 1)をN, Nージメチルホルムアミド (2 m 1) に溶解し炭酸カリウム (134 mg, 0.969 mm o 1)を加えて、70℃で1.5時間攪拌した。 室温に戻した後水を加えて、トルエン/酢酸エチル= 1 / 3 で抽出した。抽出層 を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、メタノール (10 m 1)に懸濁して4 Nー塩酸 / 1,4 ージオキサン溶液 (5 m 1)を加えて、室温で14時間 攪拌した。 (一旦溶解し、再び白色の懸濁液となった。)氷冷下でゆっくりとトリエチルアミンを加えて塩基性として、減圧下で溶媒を留去後、水を加えて酢酸

エチルで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n- クーン で下酸エチル=3/1,2/1で溶出)で精製を行うことで、5-(2- クロロー4ーニトロフェノキシ)- 4ーメチルー1Hーインダゾール(168mg,収率86%)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3313, 1583, 1516, 1471, 1338, 1265, 1209, 1120, 1080, 1055, 906, 895. 実施例739

窒素下、実施例738で得た5-(2-クロロー4-ニトロフェノキシ)-4

3-クロロ-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ア 10 ニリン・1塩酸塩の合成

ーメチルー1Hーインダゾール(120mg, 0.395mmol)をエタノール(6ml)で溶解し、塩化スズ(Ⅱ)2水和物(446mg, 1.98 mmol)を加えて、80℃で1時間攪拌した。室温に戻した反応液を氷中に注
 15 入し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH>8として酢酸エチル/テトラヒドロフラン=5/1で2回抽出した。 抽出層を合わせて水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1,1/1,1/2で溶出)で精製を行い黄色固体を得た。

20 得られた固体を1,4-ジオキサン(2m1)で溶解し、4N-塩酸/1,4-ジオキサン溶液(2m1)を加えて室温で攪拌後、更にジエチルエーテル(約15m1)を加えて攪拌し、析出した黄色固体を濾取してジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥させる事で、3-クロロー4-[(4-メチルー1H-インダゾールー5-イル)オキシ]アニリン・1塩酸塩(45mg,収率42%)を得25 た。

IR (neat) cm⁻¹; 3300·2150, 1489, 1389, 1 255, 1205, 1061, 806.

実施例740

3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]ベンゾニトリル

- 1塩酸塩の合成
- (a) 3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H -インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリルの合成

窒素下、実施例 7 3 4 (a) で得た 4 ーメチルー 1 ーテトラヒドロー 2 H ーピ ランー 2 ーイルー 1 H ーインダゾールー 5 ーオール (300 mg, 1.29 mm o 1) と 3 ーニトロベンゾニトリル (210 mg, 1.42 mm o 1)を N ーメチルー 2 ーピロリジノン (6 m 1) に溶解し、炭酸カリウム (4 4 6 mg, 3.23 mm o 1)を加えて、150℃で16時間攪拌した。室温に戻した後、水を加えて1 N ー塩酸水で p H = 6 として、トルエン/酢酸エチル= 1 / 3で抽 10 出した。 抽出層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n ーへキサン/酢酸エチル= 6 / 1,3 / 1,2 / 1で溶出)で精製を行うことで、3 ー [(4 ーメチルー1 ーテトラヒドロー2 H ーピランー2 ーイルー1 H ーインダゾールー5 ーイル)オキシ]ベンゾニトリル (299 mg,収率69%)を得た。

(b) 3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル・1塩酸塩の合成

窒素下、3-「(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルー

1 Hーインダゾールー5ーイル)オキシ] ベンゾニトリル (299mg, 0.8 20 97mmol)をイソプロピルアルコール (6ml)と1,4ージオキサン (6 ml)で溶解し、4 Nー塩酸/1,4ージオキサン溶液 (6 ml)を加えて室温で23時間攪拌した。ジエチルエーテル (30ml)を加えて攪拌後、析出物を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥させる事で、3ー[(4ーメチルー1 Hーインダゾールー5ーイル)オキシ]ベンゾニトリル・塩酸塩(1

25 76 mg, 収率69%)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3100·2050, 1581, 1529, 1 479, 1429, 1388, 1246, 1157, 939.

実施例 7 4 1

4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]ベンゾニトリル

- 1塩酸塩の合成
- (a) 4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリルの合成

窒素下、実施例 7 3 4 (a) で得た 4 - メチルー 1 - テトラヒドロー 2 H - ピ 5 ランー 2 - イルー 1 H - インダゾールー 5 - オール (300 mg, 1.29 mm o l) と 4 - フルオロベンゾニトリル (172 mg, 1.42 mm o l) を N, N - ジメチルホルムアミド (6 m l) に溶解し、炭酸カリウム (268 mg, 1.94 mm o l) を加えて、50℃で 2 時間と 70℃で 2 2 時間攪拌した。 室温に戻した後水を加えて、トルエン/酢酸エチル= 1/2 で 2 回抽出した。

- 10 抽出層を合わせて水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて 乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラ ムクロマトグラフィー(nーヘキサン/酢酸エチル=5/1,4/1で溶出)で 精製を行うことで、4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2 ーイル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]ベンゾニトリル(342mg,
- 15 収率 79%)を得た。
 - (b) 4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニ トリル・1 塩酸塩の合成

窒素下、4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル <math>(338mg, 1.0)

- 20 1 mm o 1) を 1, 4 ジオキサン (6 m 1) で溶解し、4 N 塩酸 / 1, 4 ジオキサン溶液 (6 m 1) を加えて室温で 2 3 時間攪拌した。ジエチルエーテル (3 0 m 1) を加えて攪拌後、析出物を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥させる事で、4 [(4 メチル 1 H インダゾール 5 イル) オキシ] ベンゾニトリル・1 塩酸塩 (2 3 9 m g, 収率 8 3%) を得た。
- 25 IR (neat) cm⁻¹; 3100·2040, 1604, 1527, 1 500, 1388, 1261, 1238, 1167, 1155.

実施例742

1-[4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] フェニル] メチルアミン・1塩酸塩の合成

窒素下、実施例 741 で得た 4-[(4-)メチルー1 Hーインダゾールー5-イル)オキシ] ベンゾニトリル・1 塩酸塩(70 m g, 0.245 m m o 1)を テトラヒドロフラン(2 m 1)で懸濁し、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (46 m g, 1.22 m m o 1)を加えて、室温に戻して4 時間攪拌した。

355

- 5 氷冷にして、水 $(46\mu1)$ をゆっくりと加えた後、4N-水酸化ナトリウム水溶液 $(46\mu1)$ 、水140 $(\mu1)$ とテトラヒドロフラン (5m1) を加えて、室温で攪拌した。析出物を濾去して、テトラヒドロフランで洗浄後、減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 50/1, 25/1で溶出)で精製を
- 行い白色固体として、(41mg)を得た。得られた固体を1,4ージオキサン(2ml)で溶解し、4N-塩酸/1,4ージオキサン溶液(2ml)を加えて室温で1時間攪拌後、更にジエチルエーテル(約15ml)を加えて、攪拌後白色固体を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後減圧下にて乾燥させる事で、1ー[4ー[(4ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイル)オキシ]フェニル]メ
 チルアミン・1塩酸塩(46mg,収率65%)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 3060·2060, 1508, 1230, 8 35.

実施例743

1-[3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] フェニ20 ル] メチルアミン・1 塩酸塩の合成

窒素下、実施例 740で得た 3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル・1 塩酸塩(<math>60 mg,0.210 mm o1)をテトラヒドロフラン(2 m 1)で懸濁し、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム(40 mg,1.05 mm o1)を加えて、室温に戻して 4 時間攪拌した。氷冷にして、水(40 μ 1)をゆっくりと加えた後、4 N - 水酸化ナトリウム水溶液(40 μ 1)、水 120(μ 1)とテトラヒドロフラン(5 m 1)を加えて、室温で攪拌した。析出物を濾去して、テトラヒドロフランで洗浄後、減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 50/1, 25/1で溶出)で精製を行

い白色固体として、(31mg)を得た。得られた固体を1,4-ジオキサン (2m1) で溶解し、4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液(2m1)を加えて 室温で1時間攪拌後、更にジエチルエーテル(約15m1)を加えて、攪拌後白 色固体を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後減圧下にて乾燥させる事で、1-

[3−[(4−メチル−1H−インダゾール−5−イル)オキシヿフェニルヿメ チルアミン・1 塩酸塩 (39mg, 収率64%) を得た。

(neat) cm^{-1} ; 3200 · 2100, 1589, 1527, 1 489, 1446, 1385, 1251, 1207, 1161, 1101, 93 7.

実施例744 10

15

trans-4-((4-x+)-1H-1y+1)-1H-1y+1クロヘキサンアミンの合成

trans-2-{4-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イ ル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオ ンの合成

実施例682で得た4ーエチルー1Hーインダゾールー5ーオール(359 mg, 1. 46 mmol)、実施例323 (c) で得たcis-2-(4-ヒド ロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (8 54mg, 3.48mmol) のトルエン (15ml) 溶液に、シアノメチレン トリブチルホスホラン/トルエン溶液(1.2g, 4.53mmol)を加え、 20 120℃にて3時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にクロロホルムと 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液を加えて分配後、クロロホルムで2回抽出し、無 水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサ ン:酢酸エチル=2/1) にて精製し、 $trans-2-\{4-[(4-エチル$ 25--1 Hーインダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキシル}-1 Hーイソイン

(b) trans-2-{4-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イ ル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオ ンをもちいて、実施例14の方法に準じて反応を行い、4-((4-エチルー1

ドールー1,3(2H)ージオン(681.6mg,50%)を得た。

H-Aンダゾールー5ーイル)オキシ)シクロヘキサンアミン・塩酸塩を得た。 R (neat) cm⁻¹; 800, 1072, 1122, 1257, 1508.

実施例745

5 c i s -3 - ((4 -エチル-1 H-インダゾール-5 -イル) オキシ) シクロ ヘキサンアミンの合成

10 5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンを得た。

LC/MS: M+1=288.0

実施例746

cis-4-((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロ ヘキサンアミンの合成

LC/MS: M+1=260.3

20 実施例 7 4 7

実施例326(d)で得たcis-2-(3-ビドロキシシクロヘキシル)ー 1H-イソインドールー1,3(2H)ージオンを用い、実施例744の方法に

25 準じて反応を行い、t r a n s - 3 - ((4-x + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2 + y - 2

IR (neat) cm⁻¹; 906, 945, 1107, 1223, 150 6.

実施例389の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例748、749

実施例748

5 t r a n s - N, N - ジメチル - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・一塩酸塩

IR (neat) cm^{-1} ; 2643, 1220, 1151, 964.

実施例749

trans-N, N-ジプロピル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-

10 5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・一塩酸塩

LC/MS: M+1=330

15 実施例 7 5 0

t r a n s - N - シ ク ロ ペンチル - 3 - [(4 - メ チル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロ ヘキサンアミン

融点:110~112℃

実施例 7 5 1

- 20 t r a n s N エチルー3 [(4 メチルー1 H インダゾールー5 イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成
 - (a) $N \{trans-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドの合成$

実施例391の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 25 実施例 409 で得た t r a n s 3 [(4-メチル-1 H-インダゾール-5 イル) オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いた。
 - (b) t r a n s N エチルー3 [(4 メチルー1 H インダゾールー5 イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

実施例399の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

N- $\{trans-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル } アセトアミドを原料に用いた。$

359

融点:95~97℃

実施例752

- - (a) $N \{trans-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル プロパンアミドの合成$

実施例391の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 10 実施例 409 で得た t r a n s 3 [(4-メチル-1H-インダゾール-5 イル) オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いた。
 - (b) t r a n s N プロピルー 3 [(4 メチルー 1 H インダゾールー 5 イル) オキシ]シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

実施例392の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 15 N- $\{t r a n s 3 [(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドを原料に用いた。$
 - IR (neat) cm⁻¹; 2782, 1222, 1091, 970, 94 1.

実施例753

20 N, N-ジメチル-N-c i s -3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-1H) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

実施例 $4\,1\,1$ で得た $c\,i\,s\,-\,3\,-\,$ [$(4\,-\,$ メチル $-\,1\,H\,-\,$ インダゾール $-\,5\,-\,$ イル) オキシ] シクロヘキシルアミン($4\,6\,$ mg, $0.\,2\,0\,$ mm $o\,1$)のメタノール溶液($1.\,0\,$ ml)に酢酸($0.\,0\,6\,0\,$ ml)を添加し、ここにパラホル

25 ムアルデヒド (30mg, 1.0mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (63mg, 1.0mmol) のメタノール溶液 (0.5ml) を加え、室温で終夜時間攪拌した。反応液に1N一水酸化ナトリウム水溶液 (0.8ml) を加え溶媒を留去し、残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5:15:

360

1) で溶出することにより精製し、N, N-ジメチル-N-c i s -3-[(4 -メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (2 9.8 mg, 54%) を得た。

MS : m/z = 274 (M+1)

5 実施例753の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例754~757の 化合物を合成した。

実施例 7 5 4

N, $N-i \mathcal{I}_{D}$ ロピルーN-c i s $-3-[(4-\lambda \mathcal{I}_{N})-1H-\mathcal{I}_{N}\mathcal{I}_{N}]$ シクロヘキシルアミン

10 MS: m/z = 330 (M+1)

実施例755

N, N-ジブチル-N-c i s-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-1H) オキシ] シクロヘキシルアミン

MS : m/z = 358 (M+1)

15 実施例756

N-4プロピル-N-c i s-3-[(4-メチル<math>-1H-4ンダゾ-ル-5-4ル) オキシ シクロヘキシルアミン

融点:152~156℃

実施例 7 5 7

20 N-シクロペンチルーN-c i s-3-[(4-メチル-1H-インダゾールー 5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

融点:166~168℃

実施例 7 5 8

N-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イ

- 25 ル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成
 - (a) N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オ キシ] シクロヘキシルアセトアミドの合成

実施例 411 で得た得た c i s-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン(<math>147 mg, 0.60 mm o 1)の

361

N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に酢酸 (0.036g, 0.60 mmol)、トリエチルアミン (0.21ml, 1.5mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.081g, 0.60mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩 (0.115g,

- 5 0.60mmol)を加えて終夜攪拌した。2N-水酸化リチウム水溶液(2ml)を加えてしばらく攪拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して攪拌洗浄し、固体を濾取、減圧下にて乾燥することにより、N-cis-
- 10 3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル アセトアミド (163mg, 95%) を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 20-1. 30 (3H, m), 1. 65-1. 97 (5H, m), 1. 92-2. 14 (2H, m), 2. 29 (1H, s), 2. 37 (3H, s), 3. 46-3. 6

- 15 3 (1H, m), 3.99-4.10 (1H, m), 7.07-7. 18 (1H, m), 7.18-7.32 (1H, m), 8.00 (1H, s), 12.87 (1H, s).
- 20 水素化リチウムアルミニウム(0.057g, 1.5mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)懸濁液に、N-cis-3-[(4-メチルー1H-インダゾールー5-イル)オキシ]シクロヘキシルアセトアミド(0.153g, 0.53mmol)を加え、加熱還流して2時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水(0.02ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(0.04ml)、水(0.
- 25 04m1)の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5:1)で溶出することにより精製し、N-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1+1-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミン(91.5 mg, 63%)を得た。

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例758の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例759の化合物を 合成した。

実施例759

5 実施例 9

N-プロピル-N-c i s-3-[(4-メチル-1 H-インダゾ-ル-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

MS : m/z = 288 (M+1)

実施例760

- - (a) N-エチル-N-c i s -3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミドの合成

実施例758で得たN-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-イ

- 15 ンダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキシルアミン(59.4mg, 0.2 17mmol)のN,Nージメチルホルムアミド(1ml)溶液に酢酸(0.0 13g, 0.22mmol)、トリエチルアミン(0.070ml, 0.50 mmol)、1ーヒドロキシベンズトリアゾール(0.029g, 0.22 mmol)、1ーエチルー3ー(3'ージメチルアミノプロピル)カルボジイミ
- 20 ド・一塩酸塩(0.042g,0.22mmol)を加えて終夜攪拌した。2N 一水酸化リチウム水溶液(2ml)を加えてしばらく攪拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して攪拌洗浄し、固体を濾取、減圧下にて乾燥す
- 25 ることにより、N-エチル-N-c i s-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシルアセトアミド(63.4 mg, 93%)を得た。
 - $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 0. 92-1. 15 (3H, m), 1. 15-1. 52 (4H, m), 1. 52-1. 84 (4H, m), 1. 84

-2. 20 (4H, m), 2. 29 (1H, s), 2. 38 (3H, s), 3. 16-3. 29 (1H, m), 3. 96-4. 14 (1H, m), 7. 07-7. 18 (1H, m), 7. 18-7. 32 (1H, m), 8. 00 (1H, s), 12. 87 (1H, s).

5 (b) N, NージエチルーNーc i s -3 - [(4-メチル-1H-インダゾ -ルー5ーイル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (0.020g, 0.053mmo1) のテトラ ヒドロフラン (5m1) 懸濁液に、N-エチル-N-c is-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミド <math>(0.5mmo1) の (0.020g, 0.053mmo1) の (0.053mmo1) の (0.053mmo1

- 10 057g, 0.18 mm o 1) を加え、加熱還流して2時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.04m1)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.08m1)、水 (0.12m1) の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5:15:1) で溶出することにより精製し、N, N-ジエチルーN
- 15 -cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン(29.2mg,53%)を得た。

MS : m/z = 302 (M+1)

実施例 760 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 761 の化合物を合成した。但し、実施例 466 で得た cis-N-x チルー 1H-A ンダゾール 5-A ルンプランクロヘキサンアミンを出発原料に用いた。

実施例761

20

N, N-ジェチル-N-c i s -4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-1H) オキシ] シクロヘキシルアミン

25 MS: m/z = 302 (M+1)

実施例762

t r a n s - 3 - [(4-h) フルオロメチルー1 H-インダゾールー5 - イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

(a) 2- {trans- 3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾ

-ル-5- (2H) - 3 (2H) -3 (2H)

実施例474で得た5-ヒドロキシー4ートリフルオロメチルー1Hーインダ ゾール(0.303 g, 1.50mmol), 実施例326(d)で得た c 5 is-2--(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドールー1, 3(2H)-ジオン(0.368g, 1.50mmol), トリフェニルホス フィン(433mg, 1.65mmol),テトラヒドロフラン(10ml)の 混合物に氷冷下、ジイソプロピルジカルボキシレート(0.364g, 1.80mmol)を滴下し、30分後室温に昇温して終夜攪拌した。反応液を濃縮後、

- 10 残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= $3:1\sim2:1$)で溶出することにより精製し、 $2-\{trans-3-[(4-トリフルオロメチルー1H-インダゾールー5-イル)オキシ]シクロヘキシル<math>\}$ -1H-イソインドールー1,3(2H)-ジオンの粗生成物(cis-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドールー1,3(2H)-ジオンとの混合物)を 0.324g 得た。
 - (b) trans-3-[(4-トリフルオロメチルー1H-インダゾールー 5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

2-{ $t r a n s - 3 - [(4-h) フルオロメチル-1 H- インダゾール-5- イル) オキシ] シクロヘキシル} -1 H- イソインドール-1, 3 (2 H)$

- 20 ージオンの粗生成物(0.324g),30%メチルアミン/メタノール溶液(15m1)の混合物を90℃で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残査固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール= $20:1\rightarrow$ クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=10:1:1)で溶出することにより精製し、trans-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾー
- 25 ルー5ーイル)オキシ]シクロヘキシルアミン(70.4mg, 16%, 2段階)を得た。

NMR $(DMSO-d_6)$ δ ; 0.80-1.30 (2H m), 1.

35-1.97(4H, m), 1.90-2.11(1H, m), 2.

67-2.80(1H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.

29-3.41 (1H, m), 4.97 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=9.2Hz), 7.81 (1H, d, J=9.0Hz), 8.

実施例763

5 N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシルアセトアミドの合成

実施例 587で得た c i s-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダ ブール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン <math>(0.066g, 0.22 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド <math>(1ml) 溶液に酢酸 (0.014)

- 10 g, 0.22mmol)、トリエチルアミン(0.075ml, 0.54 mmol)、1ーヒドロキシベンズトリアゾール(0.030g, 0.22 mmol)、1ーエチルー3ー(3'ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(0.043g, 0.22mmol)を加えて終夜攪拌した。2Nー水酸化リチウム水溶液(0.4ml)を加えてしばらく攪拌した後、水に加え
- 15 てからトルエン/酢酸エチル=1/1で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して攪拌洗浄し、固体を濾取、減圧下にて乾燥することにより、N-c is -3-[(4-)リフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアセトアミド(0.067g,8209%)を得た。
 - 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0. 93-1. 40 (4H, m), 1. 65-1. 85 (5H, m), 1. 94-2. 20 (2H, m), 3. 52 -3. 73 (1H, m), 4. 45-4. 62 (1H, m), 7. 47 (1H, d, J=9. 1Hz), 7. 80 (1H, d, J=9. 4Hz), 8.
- 25 00 (1H, s), 13.42 (1H, s).

実施例763の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例764の化合物を 合成した。

実施例764

N-cis-3-「(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イ

ル)オキシ]シクロヘキシルプロパンアミド

 $^{1}H-NMR \quad (DMSO-d_{6}) \; \delta \; ; \quad 0. \; 9 \; 4 \; (1 \; H, \; d, \; J=7. \; 6$ $H\; z) \; , \quad 1. \; 0 \; 2-1. \; 3 \; 8 \; (4 \; H, \; m) \; , \quad 1. \; 6 \; 7-1. \; 8 \; 0 \; (2 \; H, \\ m) \; , \quad 1. \; 9 \; 5-2. \; 1 \; 5 \; (4 \; H, \; m) \; , \quad 3. \; 5 \; 7-3. \; 7 \; 5 \; (1 \; H, \; m) \; ,$

5 4. 45-4. 60 (1H m), 7. 47 (1H, d, J=9. 1Hz), 7. 80 (1H, d, J=9. 4Hz), 8. 00 (1H, s), 13. 4 2 (1H, s).

実施例765

NーエチルーNーcisー3ー [(4ートリフルオロメチルー1Hーインダゾー 10 ルー5ーイル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (0.020g, 0.54mmol) のテトラヒ

ドロフラン (3 m 1) 懸濁液に、実施例 1 6 で得たN-c i s-3-[(4-トリフルオロメチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシルアセトアミド (0.062g,0.18 mm o 1)を加え、加熱還流して7時間攪15 拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.02 m 1)、2 N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.04 m 1)、水 (0.08 m 1)の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/トリエチルアミン=20:1)で溶出することにより精製し、N-エチル-N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1 H-インダゾール-5-イル)オコシーシーででは5-3-[(4-トリフルオロメチルー1 H-インダゾール-5-イル)オロシーシーでである。

融点:158~163℃

実施例 7 6 5 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 7 6 6 の化合物を合成した。但し、実施例 7 6 4 で得たN-c i s-3-[(4-h) フルオロメ チルー1 Hーインダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキシルプロパンアミドを原料に用いた。

実施例766

25

 $N-\mathcal{T}$ ロピル-N-c i s-3-[(4-トリフルオロメチル<math>-1 H-インダゾ -ル-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1504, 1329, 1234, 1119, 1

037, 903.

実施例767

N, N-ジメチル-N-c i s-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

- 5 実施例587で得たcis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダ ゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミン(70 mg, 0.24 mmol)のメタノール溶液(1.0ml)に酢酸(0.065ml)を添加し、 ここに37%ホルムアルデヒド水溶液(35mg, 1.2mmol)を加え、室 温で2時間攪拌した。次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(70mg, 1.1
- 10 mmo1) のメタノール溶液(0.5m1) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液(0.8m1) を加え溶媒を留去し、残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/トリエチルアミン/エタノール=20:1:1) で溶出することにより精製し、N, N-ジメチル-N-c i s-3-[(4-トリフルオロメチル-1 H-インダゾール-5-イ
- 15 ル) オキシ] シクロヘキシルアミン (48.3 mg, 63%) を得た。
 IR (neat) cm⁻¹; 1508, 1329, 1236, 1115, 9
 01.

実施例768

N, N-ジメチル-N-t r a n s-4-[(4-トリフルオロメチル-1H- インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

25 IR (neat) cm⁻¹; 1506, 1327, 1236, 1188, 1 120, 1052, 941, 902.

実施例769

N-ベンジル-N-t r a n s -4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5 -イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

実施例408で得た t r a n s -4 -[(4 - y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y + y

10 t r a n s - 4 - [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シ クロヘキシルアミン (45.6 mg, 31%) を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 1452, 1232, 1099, 935, 80 4, 744, 696.

実施例769の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例770~781の 15 化合物を合成した。

実施例770

IR (neat) cm^{-1} ; 1232, 1101, 943, 800, 754.

20 実施例 7 7 1

融点:134~137℃

実施例772

25 N- $(4-\rho \Box \Box \Box \Box \Box D)$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - 4 - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \exists \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$ - N- t r a n s - $[(4- \forall \Box D)]$

融点:148~150℃

実施例773

N-(3-)トキシベンジル) -N-trans-4-[(4-)チルー1H-

PCT/JP02/05609

インダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキシルアミン

融点:150~153℃

実施例774

WO 02/100833

N-(4-メトキシベンジル) -N-trans-4- [(4-メチル-1H-

369

5 インダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキシルアミン

融点:176~178℃

実施例775

N-(3-hリフルオロメチルベンジル) -N-trans-4-[(4-x+1)]ル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ シクロヘキシルアミン

10 IR (neat) cm⁻¹; 1508, 1327, 1120, 943, 80 4, 702.

実施例776

N-(1,3-ベングジオキソール-5-イルメチル)-N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミ

 $15 \quad \nu$

IR (neat) cm^{-1} ; 1247, 1034, 928, 796.

実施例777

N-trans-4-[$(4-\lambda f)$ $-1H-4\lambda f$ $-1H-4\lambda f$ -1H-

20 IR (neat) cm⁻¹; 1508, 1221, 1091, 941, 75 6.

実施例778

N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシーシーシーシーハー(ピリジン-3-イルメチル) アミン

25 IR (neat) cm⁻¹; 1508, 1222, 1091, 941, 75 5.

実施例779

N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル-<math>N-(ピリジン-4-イルメチル) アミン

IR (neat) cm⁻¹; 1558, 1222, 1095, 941, 796.

実施例780

IR (neat) cm⁻¹; 1236, 1101, 935, 873, 790. 実施例781

N-フェネチル-N-t rans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

10 IR (neat) cm⁻¹; 1508, 1220, 1093, 940. 実施例782

N-trans- $\{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]$ シクロヘキシル $\}$ シクロプロパンカルボキシアミドの合成

実施例408で得たtransー4ー [(4ーメチルー1Hーインダゾールー

- 15 5ーイル) オキシ] シクロヘキシルアミン (98mg, 0.40mmol) のN, Nージメチルホルムアミド (2ml) 溶液にシクロプロパンカルボン酸 (0.034g, 0.40mmol)、トリエチルアミン (0.14ml, 1.0mmol)、1ーヒドロキシベンズトリアゾール (0.054g, 0.40mmol)、1ーエチルー3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミ
- 20 ド・一塩酸塩(0.077g,0.40mmol)を加えて終夜攪拌した。2N 一水酸化リチウム水溶液(2ml)を加えてしばらく攪拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して攪拌洗浄し、固体を濾取、減圧下にて乾燥す
- 25 ることにより、 $N-t r a n s \{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル <math>\}$ シクロプロパンカルボキシアミド (115 mg, 92%) を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 0. 55-0. 67 (4H, m), 1. 15-1. 32 (2H, m), 1. 38-1. 53 (3H, m), 1. 75

371

PCT/JP02/05609

-1.86(2H, m), 1.95-2.06(2H m), 2.36(3H, s), 3.50-3.65(1H, m), 3.97-4.09(1H m), 7.12(1H, d, J=9.0 Hz), 7.27(1H, d, J=9.0Hz), 8.00(1H, s), 12.84(1H, s).

5 実施例782の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例783~787の 化合物を合成した。

実施例783

WO 02/100833

- 10 ${}^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 13-1. 30 (2H, m), 1. 36-1. 73 (11H, m), 1. 74-1. 85 (2H, m), 1. 95-2. 06 (2H, m), 2. 36 (3H, s), 3. 46-3. 65 (1H, m), 3. 95-4. 07 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J =9. 0Hz), 7. 27 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 61 (1H,
- 15 d, J=7.7Hz), 8.00(1H, s), 12.85(1H, s). 実施例784

2-メトキシ-N-trans-{4-[(4-メチル-1H-インダゾ-ル-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1.26-1.53 (4H, m),

20 1. 70-1. 81 (2H, m), 1. 90-2. 06 (2H, m), 2. 37 (3H, s), 3. 27 (3H, s), 3. 58-3. 70 (1H, m), 3. 75 (2H, s), 3. 95-4. 03 (1H, m), 7. 1 1 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 27 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 56 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 00 (1H, s), 12. 8 25 6 (1H, s).

実施例785

N-trans-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-2-カルボキシアミド 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.17-1.55(4H, m),

1. 69-1. 86 (5 H, m), 1. 96-2. 16 (3 H, m), 2. 37 (3 H, s), 3. 52-3. 68 (1 H, m), 3. 68-3. 80 (1 H, m), 3. 80-3. 90 (1 H, m), 3. 90-4. 02 (1 H, m), 4. 11-4. 18 (1 H, m), 7. 11 (1 H, d, J=8.

372

5 8Hz), 7.27(1H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, d, J=8.3Hz), 8.00(1H, s), 12.86(1H, s). 実施例786

N-trans $-\{4-[(4-$ メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル $\}$ テトラヒドロフラン-3-カルボキシアミド

- 10 ${}^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 1. 14-1. 31 (2H, m), 1. 39-1. 55 (2H, m), 1. 75-1. 87 (2H, m), 1. 87-2. 06 (4H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 80-2. 92 (1H, m), 3. 50-3. 73 (4H, m), 3. 81 (1H, t, J =8. 1Hz), 3. 95-4. 06 (1H, m), 4. 11-4. 18
- 15 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 27 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 82 (1H, d, J=8.3Hz), 8. 00 (1H, s), 12.85 (1H, s).

実施例787

2-ジメチルアミノーN- t r a n s - $\{4-$ [(4-メチル-1H-インダゾ

20 $-\nu-5-4\nu$) z=0 z=

1. 70-1. 82 (2H, m), 1. 91-2. 04 (2H, m), 2.

14 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.80 (2H, s), 3.

55-3.70 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 7.11

25 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 27 (1H, d, J=8.8Hz), 8. 00 (1H, s), 12. 86 (1H, s).

実施例788

N-シクロプロピルメチル-N-t r a n s -4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (0.040g, 1.1mmol)のテトラヒドロフラン (2ml) 懸濁液に、実施例35で得たN-trans-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}シクロプロパンカルボキシアミド (0.108g, 0.35mmol)を加え、加熱還流5して7時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.02ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.04ml)、水 (0.08ml)の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5:15:1)で溶出することにより精製し、N-シクロプロピルメチル-N-trans-4-[(4-メチル-1H -インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミン (82.3mg,80%)を得た。

融点:132~134℃

実施例 7 8 8 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 7 8 9 の化合物を合成した。但し、実施例 7 8 3 で得たN-trans-{4-[(4-メチルー1 H-インダゾールー5-イル) オキシ]シクロヘキシル}シクロペンタンカルボキシアミドを原料に用いた。

実施例789

15

N-シクロペンチルメチル-N-t r a n s-4-[(4-メチル-1H-イン ダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

20 融点:180℃

実施例 7880 方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 7900 化合物を合成した。但し、実施例 784 で得た 2- メトキシ- N- t r a n s- $\{4-$ [(4- メチル- 1 H- インダゾール- 5- イル) オキシ] シクロヘキシル } アセトアミドを原料に用いた。

25 実施例790

N-(2-メトキシエチル) -N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

IR (neat) cm⁻¹; 1508, 1220, 1093, 941.

実施例788の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例791の化合物を

合成した。但し、実施例785で得た $N-trans-\{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル}テトラヒドロフラン<math>-2-$ カルボキシアミドを原料に用いた。

実施例791

5 N-trans- $\{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル<math>\}$ -N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル) アミン IR (neat) cm⁻¹; 1508, 1220, 1072, 941.

実施例 7 8 8 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 7 9 2 の化合物を合成した。但し、実施例 7 8 6 で得たN-trans-{4-[(4-メチルー

10 1 Hーインダゾールー5ーイル) オキシ]シクロヘキシル} テトラヒドロフランー3ーカルボキシアミドを原料に用いた。

実施例792

N-trans-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル}-N-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)アミン

15 IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1223, 1092, 943.

実施例793

メチル $3-(\{trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-4ル) オキシ] シクロヘキシル} アミノ) プロパノエート$

実施例408で得たtrans-4-[(4-メチル-1H-インダゾールー20 5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミン(98.1mg, 0.40mmol),メタクリル酸メチル(43mg, 0.50mmol),メタノール (2.0 m1)の混合物を50℃で6時間攪拌した。溶媒を留去し、残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル/トリエチルアミン=20:1)で溶出することによりメチル 3-({trans-4-[(4-メ 25 チルー1H-インダゾールー5-イル)オキシーシスクロヘキシルトアミノ)プロ

25 チルー1 Hーインダゾールー5 ーイル)オキシ] シクロヘキシル} アミノ) プロパノエート (121 mg, 91%) を得た。

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 0. 95-1. 13 (2H, m), 1. 32-1. 60 (3H, m), 1. 90-2. 02 (4H, m), 2. 30-2. 45 (5H, m), 2. 58-2. 67 (2H, s), 3. 57

(3H, s), 3.96-4.07(1H, m), 7.10(1H, d), J=9.0Hz, 7.26(1H, d), J=8.8Hz, 7.99(1H, s), 12.84(1H, s).

実施例794

- 5 4-メチルー 5- [(t r a n s 4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1 H-インダゾールの合成
 - (a) trans-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成
- 実施例408で得たtrans-4-[(4-メチル-1H-インダゾールー5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミン(245mg, 1.00mmol), pートルエンスルホン酸ピリジニウム(50mg, 0.20mmol), pートルエンスルホン酸一水和物(380mg, 2.00mmol), Nーメチルピロリドン(5.0ml)の混合物を90℃で13時間攪拌した。反応液に1Nー
- 15 水酸化ナトリウム水溶液(30m1)を加え、クロロホルム(20m1)で2回 抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール= $50:1 \rightarrow 0$ ロロホルム/メタノール/トリエチルアミン= 20:1:1)で溶出することにより精製しtrans-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル
- 20 -1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミン(215mg, 65%)を得た。

 1 H-NMR (CDCl₃) δ ; 1. 08-2. 20 (12H, m), 2. 40-2. 62 (5H, m), 2. 71-2. 85 (1H, m), 3. 68 -3. 80 (1H, m), 3. 92-4. 07 (2H, m), 5. 66 (1

- 25 H, dd, J=9.4Hz, 2.6Hz), 7.10(1H, d, J=9.0Hz), 7.34(1H, d, J=9.2Hz), 7.97(1H, s).
 - (b) 4-メチルー5-[(trans-4-ピロリジンー1-イルシクロヘキシル)オキシ] -1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イルー1H-インダゾールの合成

376

trans-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルー1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミン(106mg, 0.321mmol), 1,4-ジブロモブタン(69.3mg, 0.321mmol), 炭酸カリウム(110mg, 0.80mmol), N,N-ジメチルアセトアミド(2.0ml)の混合物を80℃で2時間攪拌した。
反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加え、クロロホルム(2

10 製し4-メチル-5-[(t r a n s -4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)オキシ] -1-テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル-1 H-インダゾール (67. 1 mg, 5 5%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0. 75-2. 20 (16H, m), 2. 43-2. 65 (9H, m), 3. 68-3. 80 (1H, m), 3. 92

-4.07 (2H, m), 5.62-5.68 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=9.0Hz), 7.34 (1H, d, J=9.2Hz), 7.96 (1H, s).

- (c) 4-メチルー5-[(t r a n s 4-ピロリジンー1-イルシクロヘキシル)オキシ] -1 H-インダゾールの合成
- 20 4ーメチルー5ー[(transー4ーピロリジンー1ーイルシクロヘキシル)オキシ]ー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾール(62.1mg,0.162mmol),4N塩酸/ジオキサン溶液(2.0ml),イソプロパノール(2.0ml)の混合物を室温下で4時間攪拌した。溶媒を留去し残査に1Nー水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加え、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=20:40:3)で溶出することにより精製し4ーメチルー5ー[(transー4ーピロリジンー1ーイルシクロヘキシル)オキシ]ー1Hーインダゾール(28.3mg,58%)を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1506, 1217, 1097, 941.

実施例455、及び、実施例461の方法に準じて行ない、以下に示す実施例795~実施例802の化合物を合成した。ただし、実施例410で得たcisー4ー[(4ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いて合成した。

実施例795

5

N- $\{c \ i \ s - 4 - [(4-) チャル-1 H- インダゾール-5 - イル) オキシ]$ シクロヘキシル $\}$ - N - ペンチルアミンの合成

(a) N-{cis--4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イ 10 ル) オキシ] シクロヘキシル} ペンタンアミド

MS : m/z = 330 (M+1)

IR (neat) cm⁻¹; 2933, 2852, 1225, 1095, 9 15 39, 787.

実施例796

(a) $2-メチル-N-\{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール 20 -5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド$

MS : m/z = 3 1 6 (M+1)

(b) N-4ソブチル $-N-\{cis-4-[(4-メチル<math>-1H-4$ ンダゾ $-\nu-5-4\nu)$ オキシ] シクロヘキシル $\}$ アミン

IR (neat) cm⁻¹; 2935, 2864, 1228, 1103, 9 25 53, 943, 796.

実施例797

 $N-(2-メトキシエチル)-N-\{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル\}アミンの合成$

(a) 2-メトキシ-N- { c i s-4- 「 (4-メチル-1+1+インダゾー

N-5-1ル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド MS: m/z=318 (M+1)

- (b) N-(2-メトキシエチル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1] H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン
- 5 $^{1}H-NMR$ (CDC1₃) δ ; 1. 54-1. 78 (8H, m), 2. 03-2.07 (2H, m), 2. 49 (3H, s), 2. 60 (1H, m), 2. 86 (2H, t, J=5.2Hz), 3. 38 (3H, s), 3. 55 (2H, t, J=5.2Hz), 3. 70 (1H, m), 4. 36 (1H, m), 7. 08 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 24 (1H,
- 10 d, J=8.8Hz), 8.01(1H, d, J=0.92Hz). 実施例798

N-(シクロプロピルメチル) -N- $\{c\ i\ s-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル <math>\}$ アミンの合成

- 15 オキシ] シクロヘキシル} シクロプロパンカルボキサミド MS: m/z = 314 (M+1)
 - (b) $N-(シクロプロピルメチル) -N-\{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル\} アミン$

 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ ; 0.11-0.16 (2H, m), 0.

- 20 44-0.52 (2H, m), 1.01 (1H, m), 1.53-1.78 (6H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.55 (2H, d, J=7.0Hz), 2.61-2.68 (1H, m), 4.34 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.9Hz), 7.24 (1H, d, J=8.9Hz), 8.02 (1H, d, J=0.92Hz).
- 25 実施例 7 9 9

N-(シクロペンチルメチル) -N- $\{c\ i\ s-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル <math>\}$ アミンの合成

(a) N- {c i s-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロペンタンカルボキサミド

379

PCT/JP02/05609

MS: m/z = 342 (M+1)

(b) $N-(シクロペンチルメチル)-N-\{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル} アミン$

IR (neat) cm⁻¹; 2929, 2862, 1223, 1090, 9 39, 914, 795.

実施例800

5

WO 02/100833

N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミンの合成

- (a) N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)
- 10 オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフランー 2 -カルボキサミド MS: m/z = 344 (M+1)
 - (b) N- {c i s-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) アミン
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1. 50-1. 80 (7H, m), 1. 83-2. 07 (5H, m), 2. 48 (3H, s), 2. 56-2. 63 (1H, m), 2. 68 (1H, dd, J=12, 8. 0Hz), 2. 79 (1H, dd, J=12, 3. 8Hz), 3. 73-3. 80 (1H, m), 3. 84-3. 91 (1H, m), 4. 00-4. 08 (1H, m), 4.
- 20 34 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=8.9Hz), 7.24 (1 H, d, J=8.9Hz), 8.02 (1H, d, J=0.92Hz). 実施例801

N- {cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミンの合成

- - (b) N- {cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミ

ン

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.55-1.75 (7H, m), 2.02-2.13 (3H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.53-2.63 (1H, m), 2.68 (2H, d, J=7.7Hz), 3.52 (1H, dd, J=8.4, 6.1Hz), 3.72-3.79 (1H, m), 3.84-3.95 (1H, m), 4.32 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=8.9Hz), 7.24 (1H, d, J=8.9Hz), 8.02 (1H, d, J=0.92Hz).

実施例802

- 10 NーベンジルーNー $\{c\ i\ s-4-[(4-メチルー1H-インダゾールー5- イル) オキシ] シクロヘキシル <math>\}$ アミンの合成
 - (a) N- {c i s-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ベンズアミド

MS : m/z = 350 (M+1)

15 (b) $N-ベンジル-N-\{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル アミン$

 $^{1}H-NMR$ (CDCI₃) δ ; 1. 54-1. 83 (6H, m), 2. 02-2. 08 (2H, m), 2. 50 (3H, s), 2. 66 (1H, m), 3. 69 (1H, m), 3. 87 (2H, s), 4. 33 (1H,

20 m), 7.08 (1H, d, J=9.0Hz), 7.22 (1H, d, J=9.0Hz), 7.22-7.39 (5H, m), 8.02 (1H, d, J=0.92Hz).

実施例423の方法に準じて行ない、以下に示す実施例803〜実施例807 の化合物を合成した。ただし、実施例410で得たcisー4ー[(4ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いて合成した。

実施例803

25

PCT/JP02/05609

 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ ; 1. 56-1. 65 (2H, m), 1. 73-1. 83 (4H, m), 2. 01-2. 10 (2H, m), 2. 47 (3H, s), 2. 72 (1H, m), 4. 00 (2H, s), 4. 35 (1H, m), 7. 07 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 17 -7.

381

5 50 (5H, m), 8.00 (1H, s).

実施例804

WO 02/100833

N- (3-クロロベンジル) -N- $\{c\ i\ s-4-[(4-$ メチル-1 H-インダゾール-5 -イル) オキシ] シクロヘキシル $\}$ アミン

 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ ; 1.54-1.77 (6H, m), 2.

10 02-2.07 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.65 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.32 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=9.0Hz), 7.19-7.25 (4H, m), 7.35 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=0.92Hz).

実施例805

- 15 N- (4-クロロベンジル) -N- {cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

 「H-NMR (CDCl₃) δ; 1.55-1.75 (6H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.62 (1H, m), 3.82 (2H, s), 4.33 (1H, m), 7.09 (1H, d) I=8 9Hz) 7.24 (1H, d) I=8 9Hz) 7.29
- 20 d, J=8.9Hz), 7. 24 (1H, d, J=8.9Hz), 7. 29 (4H, s), 8. 03 (1H, d, J=0.55Hz).

実施例806

25 1 H-NMR (CDCl₃) δ ; 1. 59-1. 77 (6H, m), 2. 0.3-2.08 (2H, m), 2. 48 (3H, s), 2. 66 (1H, m), 3. 89 (2H, s), 4. 36 (1H, m), 6. 21 (1H, d, J=3.1Hz), 6. 32 (1H, m), 7. 08 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 24 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 37 (1H,

m), 8.01 (1H, s).

実施例807

N- $\{c \ i \ s-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]$ シクロヘキシル $\}$ -N- $\{f \ s-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]$

- 5 1 H-NMR (CDC1₃) δ ; 1. 54-1. 77 (6H, m), 2. 0.2-2.08 (2H, m), 2. 49 (3H, s), 2. 72 (1H, m), 4. 0.8 (2H, s), 4. 34 (1H, m), 6. 95-6. 9 7 (2H, m), 7. 0.8 (1H, d, J=9. 0.0Hz), 7. 0.20-7. 25 (2H, m), 8. 0.2 (1H, d, J=1. 1Hz).
- 10 実施例808

N-(2-7)ルオロベンジル) $-N-\{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル アミン$

 1 H-NMR (CDC1₃) δ ; 1. 54-1. 78 (6H, m), 2. 02-2. 08 (2H, m), 2. 50 (3H, s), 2. 63 (1H,

15 m), 3. 92 (2H, s), 4. 33 (1H, m), 7. 00-7. 1 3 (3H, m), 7. 20-7. 27 (2H, m), 7. 37 (1H, dt -1 i ke, J=7. 5, 1. 8Hz), 8. 02 (1H, d, J=0. 92 Hz).

実施例809

- 25 m), 7. 05-7. 12 (3H, m), 7. 20-7. 31 (2H, m), 8. 03 (1H, d, J=0. 92Hz).

実施例810

N-(4-7)ルオロベンジル) $-N-\{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル\}アミン$

PCT/JP02/05609

383

 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃) δ ; 1. 53-1. 80 (6H, m), 2. 02-2. 07 (2H, m), 2. 47 (3H, s), 2. 68 (1H, m), 3. 87 (2H, s), 4. 33 (1H, m), 6. 96-7. 0 6 (3H, m), 7. 22 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 31-7.

5 35 (2H, m), 8. 00 (1H, d, J=0.92Hz).

実施例811

 $N-(2-メトキシベンジル) -N-\{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル\} アミン$

IR (neat) cm⁻¹; 2943, 1497, 1250, 1227, 1 10 126, 941, 752.

実施例812

N-(3-)トキシベンジル) $-N-\{cis-4-[(4-)$ チル-1H-1ンダゾール-5-1ーイル)オキシ]シクロヘキシル $\}$ アミン

IR (neat) cm⁻¹; 2939, 1265, 1221, 1039, 9 15 41, 785.

実施例813

IR (neat) cm⁻¹; 2945, 1508, 1250, 941, 75 20 0.

実施例455の方法に準じて行ない、以下に示す実施例814、815の化合物を合成した。ただし、実施例410で得たシスー4ー[(4ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いて合成した。

25 実施例814

MS : m/z = 356 (M+1)

実施例815

384

PCT/JP02/05609

2 - (ベンジルオキシ) - N- { c i s-4- [(4-メチル-1 H-インダゾ -ル-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

MS : m/z = 394 (M+1)

実施例816

WO 02/100833

- 5 4-メチル-5-[(4-モルホリン- c i s-4-イルシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール・塩酸塩の合成
 - (a) $2-\{c\ i\ s-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル <math>\}-1H$ -イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成
- 2-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(100mg,0.266mmol)のテトラヒドロフラン(2.7ml)溶液に3,4-ジヒドロー2H-ピラン(36 μl,0.399mmol)、及び、カートルエンスルホン酸・一水和物(15 mg,0.069mmol)を加え
 70℃で4時間保温攪拌した。反応液を放冷後、減圧濃縮して粗失成物を得た
- 70℃で4時間保温攪拌した。反応液を放冷後、減圧濃縮して粗生成物を得た。
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、
 2-{cis-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルー1 コープン・1 ロークリン・1 ロー
- 20 (b) cis-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成 2-{cis-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソ インドール-1,3(2H) -ジオン(95.5mg,0.208mmo1) と
- 25 30% メチルアミンーエタノール溶液(5.0 m 1)の混合液を加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を放冷後、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/28%アンモニウム水で溶出)で精製し、cis-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン

- (60.4mg,88%)を得た。
- (c) 4-メチルー5-[(4-モルホリンーcis-4-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロー2H-ピランー2ーイルー<math>1H-インダゾールの合成
- cis-4-[(4-メチルー1ーテトラヒドロー2Hーピランー2ーイルー1Hーインダゾールー5ーイル)オキシ]シクロヘキサンアミン(200mg, 0.607mmo1)のN, Nージメチルホルムアミド(4.0 m1)溶液にビスー2ーブロモエチルエーテル(76.4 μ l, 0.607mmo1)、及び、炭酸カリウム(252mg, 1.82mmo1)を加え80℃で6時間保温攪拌
 した。反応液を放冷後、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶出)で精製し、4ーメチル
- クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶出)で精製し、4-メチルー5-[(4-モルホリンー c i s-4-イルシクロへキシル)オキシ]-1-テトラヒドロー2H-ピランー2-イルー1H-インダゾール(186mg,7%)を得た。
- 15 (d) 4-メチル-5-[(4-モルホリン-cis-4-イルシクロへキシル) オキシ]-1H-インダゾール・塩酸塩の合成

4-メチルー5- [(4-モルホリン- c i s - 4-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル-1 H-インダゾール(1 86 m g , 0 . 465 m m o 1) の2-プロパノール(4 . 0 m 1) 溶液に4 N

20 一塩化水素ージオキサン(4.0 m l, 16 m m o l) を加え室温で24時間保温攪拌した。析出してきた白色沈殿を濾取、減圧乾燥して4-メチルー5ー [(4-モルホリンーcis-4-イルシクロヘキシル)オキシ]-1H-インダゾール・塩酸塩(149 m g, 91%)を得た。

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 56 (2H, m), 1. 80 25 -2. 08 (6H, m), 2. 45 (3H, s), 3. 08-3. 15 (2 H, m), 3. 24 (1H, m), 3. 42 (2H, d-like, J=1 2. 1Hz), 3. 85-3. 98 (4H, m), 4. 48 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 29 (1H, d, J=8. 9Hz), 8. 02 (1H, d, J=0. 92Hz), 10. 97 (1H, br

s).

5

実施例 423 の方法に準じて行ない、以下に示す実施例 817、818 の化合物を合成した。ただし、実施例 693 で得た cis-5-[(3-アミノシクロヘキシル)オキシ]-1H-インダゾール-4-カルボニトリルを原料に用いて合成した。

実施例817

 $cis-5-\{[3-(ベンジルアミノ) シクロヘキシル] オキシ\} -1H-インダゾール<math>-4-$ カルボニトリル

IR (neat) cm⁻¹; 2939, 2222, 1495, 1313, 1 10 236, 1028, 945, 750.

実施例818

 $c~i~s-5-\{[3-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]オキシ\}-1H-インダゾール-4-カルボニトリル$

IR (neat) cm⁻¹; 2937, 2218, 1498, 1311, 1 15 242, 1022, 947, 795.

実施例819

2-メチル-N-{ c i s-3-[(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドの合成

実施例411で得た c i s - 3 - [(4-メチル-1H-インダゾール-5-20 イル) オキシ]シクロヘキサンアミンの一塩酸塩(100mg, 0.35 mm o 1)のN, Nージメチルホルムアミド(5 m 1)溶液中にイソ酪酸 (36.2 μ L, 0.39 mm o 1)、1-エチル-3-(3'ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(74.8 mg, 0.39 mm o 1)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(52.8 mg, 0.39 mm o 1)およびトリエチルアミン(0.18 m l, 1.28 mm o l)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、トルエン、水を加えて分配後酢酸エチルートルエン(1/1)で2回抽出し、飽和重層水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン

/酢酸エチル=1/1~0/1で溶出)で精製することにより、2-メチル-N

PCT/JP02/05609

387

 $-\{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シ$ クロヘキシル $1\}$ プロパンアミド(86.3mg,77%)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 953, 1086, 1215, 1543, 16 35.

5 実施例819の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例820~826の 化合物を合成した。

実施例820

N- {cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-3-カルボキシアミド

10 IR (neat) cm⁻¹; 954, 1031, 1215, 1514, 15 43, 1633.

実施例821

2-メトキシ-N- { c i s-3- [(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

15 IR (neat) cm⁻¹; 953, 1112, 1232, 1512, 16 47.

実施例822

3, 3, 3- トリフルオローN- { c i s - 3 - [(4 - メチル- 1 H- インダ ゾール- 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド

20 IR (neat) cm⁻¹; 1013, 1084, 1146, 1552, 1655.

実施例823

 $N-\{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]$ シクロヘキシル $\}$ シクロペキシル $\}$ シクロプロパンカルボキシアミド

25 IR (neat) cm⁻¹; 955, 1086, 1217, 1551, 16 33.

実施例824

2, $2-ジメチルーNー {cis-3-[(4-メチルー1H-インダゾールー5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド$

IR (neat) cm⁻¹; 951, 1200, 1535, 1628, 29 45.

実施例825

LC/MS: M+1=433.4

実施例826

N- {cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] 10 シクロヘキシル} イソニコチンアミド

IR (neat) cm⁻¹; 650, 945, 1009, 1537, 163 3.

実施例827

N-イソブチル-N-{シス-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-15 イル) オキシ]シクロヘキシル}アミン・一塩酸塩の合成

実施例819で得た2-メチル-N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}プロパンアミド(76mg, 0.24mmol)のTHF溶液(5mL)に水素化アルミニウムリチウム(4

- 5.6 mg, 1.20 mm o 1) を加えて85 ℃にて12 時間加熱攪拌した。反
- 20 応液を冷却後水(46μ L)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(92μ L)、水(138μ L)、を加えて30分攪拌した後、セライト濾過した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル、メタノール(5%アンモニア水):クロロホルム=1/10)にて精製した。精製物の2-プロパノール溶液に1N-塩酸ージエチルエーテル溶液(0.25mL)を加え、30分攪拌し溶媒を減圧留
- 25 去後、 $2-プロパノールージイソプロピルエーテルージエチルエーテルで晶析し、 NーイソブチルーNー {cis-3-[(4-メチルー1Hーインダゾールー5 ーイル) オキシ]シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩(42.0mg、49%) を得た。$

LC/MS:M+1=302.3

実施例828

WO 02/100833

N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミン・一塩 酸塩の合成

- 10 IR (neat) cm⁻¹; 1041, 1090, 1223, 1510, 2 943.

実施例829

N-(2-メトキシエチル) -N- {cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩の合成

- 15 実施例821で得た2ーメトキシNー $\{cis-3-[(4-メチル-1H- インダゾール-5-イル) オキシ]$ シクロヘキシル $\}$ アセトアミドを用いて実施 例827の方法に準じて行い、Nー (2-メトキシエチル) $-N-\{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]$ シクロヘキシル $\}$ アミン・一塩酸塩を得た。
- 20 LC/MS: M+1=304. 2

実施例830

N-(シクロプロピルメチル) -N- $\{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル <math>\}$ アミン・一塩酸塩の合成

実施例823で得たN-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール

- - IR (neat) cm⁻¹; 800, 1211, 1267, 1529, 26

11.

実施例831

N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-ネオペンチルアミン・一塩酸塩の合成

- 5 実施例824で得た2,2ージメチルーNー $\{cis-3-[(4-メチルー1H-インダゾールー5-イル) オキシ]シクロヘキシル<math>\}$ プロパンアミドを用いて実施例827の方法に準じて行い、Nー $\{cis-3-[(4-メチルー1H-インダゾールー5-イル) オキシ]シクロヘキシル<math>\}$ アミン・一塩酸塩を得た。
- 10 IR (neat) cm⁻¹; 1115, 1227, 1375, 1518, 2 953.

実施例832

N~1~- { c i s - 3 - [(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} グリシンアミド・一塩酸塩の合成

- 15 実施例825で得た2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アセトアミド(70mg,0.16mmol)に40%メチルアミンメタノール溶液(5mL)を加えて一晩攪拌した。反応液を減圧留去後シリカゲルクロマトグラフィーにて精製した。精製物の
- 20 2-プロパノール溶液に塩酸-ジエチルエーテル溶液を加えて30分攪拌した。溶媒を減圧留去後2-プロパノールージイソプロピルエーテルージエチルエーテルで晶析し、 $N\sim1\sim$ (命名確認要す)- { c i s 3 [(4 メチル- 1 H インダゾール- 5 イル)オキシ]シクロヘキシル} グリシンアミド・一塩酸塩(39mg, 79%)を得た。
- 25 IR (neat) cm⁻¹; 1201, 1267, 1556, 1662, 2 943.

実施例833

N- {cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (ピリジン-4-イルメチル) アミンの合成

実施例411で得た c i s - 3 - [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン(100mg、0.41mmol)のメタノール溶液(5ml)にイソニコチンアルデヒド(42.8μL,0.45mmol)、酢酸(0.23mL,4.08mmol)を加えて10分攪拌後シ5アノトリ水素化ホウ素ナトリウム(28.2mg,0.45mmol)を加えて2時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えたのちクロロホルムで3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル、メタノール(5%アンモニア水)/クロロホルム=10/100)にて精製し、N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール10-1-イル)オキシ]シクロヘキシル}ーN-(ピリジン-4-イルメチル)アミン(58.7mg,43%)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 941, 1092, 1221, 1508, 16 03, 2933.

実施例833の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例834~実施例8 15 36の化合物を合成した。

実施例834

N- {cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (ピリジン-3-イルメチル) アミン・ 一塩酸塩 LC/MS: M+1=337.3

20 実施例835

N- {cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (ピリジン-2-イルメチル) アミン IR (neat) cm^{-1} ; 939, 1092, 1221, 1732, 2935.

25 実施例836

エチル N- $\{c\ i\ s-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)$ オキシ] シクロヘキシル $\}$ グリシネート

LC/MS: M+1=332.5

実施例837 2-({cis-3-「(4-メチルー1H-インダゾール-5

ーイル)オキシ]シクロヘキシル}アミノ)エタノールの合成

水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン懸濁液に、実施例836で得たエチル N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}グリシネートを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水、2N-水酸化ナトリウム水溶液、水を加え1時間攪拌後セライト濾過した。濾液を濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー(メタノール(アンモニア水を含む)/クロロホルム=1/10)にて精製し、2-({cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミノ)エタノール(17.6mg,40%)を得た。

10 IR (neat) cm⁻¹; 943, 1057, 1093, 1223, 31 88.

実施例838

メチル Nー $\{c i s - 3 - [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)$ オキシ] シクロヘキシル $\}$ $-\beta$ - アラニエートの合成

- 15 実施例411で得たcis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン(100mg, 0.41mmol)のメタノール溶液(5mL)にアクリル酸メチル(0.04mL, 0.49mmol)を加えて50℃にて2時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル、メタノール/クロロホルム=1/10)にて精製し、
- 20 メチル N- {cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} - β -アラニエート(88.0mg, 65%)を得た。 LC/MS: M+1=332.2

実施例838の方法に準じて反応を行い、実施例839の化合物を合成した。 実施例839

LC/MS: M+1=374. 3

実施例840

シクロヘキシル $}$ -ベーターアラニン ビス(トリフルオロアセテート)の合成 トリフルオロ酢酸($5\,\mathrm{m\,L}$)のジクロロメタン($5\,\mathrm{m\,L}$)溶液に、実施例 $8\,3$ 9で得た $t\,e\,r\,t\,$ -ブチル N- $\{c\,i\,s\,$ - $3\,$ - $[(4\,$ -メチル- $1\,$ H-インダ ゾール- $5\,$ -イル)オキシ] シクロヘキシル $\}$ - β -アラニエート($1\,$ 06 $\,$ m $\,$ g,

- 5 0.28 mm o 1) のジクロロメタン溶液(5 mL)を0 $^{\circ}$ にて加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧留去後トルエンで共沸させることによって、Nー $\{c\ i\ s-3-\left[\left(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル\right) オキシ\right]$ シクロヘキシル $\}-\beta-$ アラニン・ニトリフルオロ酢酸塩(196.2 mg, quant.)を得た。
- 10 LC/MS: M+1=318.2

実施例841

 $t r a n s - N - \{4 - [(4 - x f n - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H - 1 H$

実施例 7 4 4 で得た t r a n s - 4 - ((4 - エチル-1 H - インダゾール-15 5 - イル) オキシ) シクロヘキサンアミン(130 mg, 0.5 mm o 1) のメタノール溶液(3 m L) に酢酸(0.14 m L, 2.5 mm o 1)、ホルムアルデヒド水溶液(209.3 mg, 2.5 mm o 1)を加えた後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(157.7 mg, 2.5 mm o 1)を加えて一晩攪拌した。反応液に1 N - 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後クロロホルムで3 回抽出し無

IR (neat) cm^{-1} ; 798, 895, 947, 1057, 1498.

25 実施例842

N-{cis-3-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩の合成

実施例745で得たcis-3-((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンを用いて実施例841の方法に準じて反応

を行い、得られた精製物(126mg)の2-プロパノール溶液(<math>5m1)に、 1 N一塩酸/ジエチルエーテル溶液(0.88mL)を加え、 $30分攪拌し溶媒 を減圧留去後、<math>2-プロパノールージイソプロピルエーテルージエチルエーテル で晶析し、<math>N-\{cis-3-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イ5) ル)オキシ]シクロヘキシル<math>\}-N$,N-ジメチルアミン・一塩酸塩(<math>85.2mg、46%)を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 982, 1036, 1211, 1257, 15 25.

実施例843

10 c i s $-N-\{4-[(4-x + v - 1 H - 4 v + v - 5 - 4 v) x + v]$ シクロヘキシル $\}-N$, N-v + v - u を 塩酸塩の合成

実施例746で得たcis-4-((4-エチル-1H-インダゾール-5- イル) オキシ)シクロヘキサンアミンを用いて実施例842の方法に準じて行い、 $cis-N-\{4-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル)$ オキシ]

15 シクロヘキシル - N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 843, 943, 997, 1242, 1446. 実施例844

N- $\{t \ r \ a \ n \ s - 3 - [(4-x + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1 + y - 1$

20 t rans-3-((4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンを用いて実施例842の方法に準じて行い、N-(t rans-3-[(4-xチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル $\}$ -N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 804, 841, 1211, 1259, 152 25 7.

実施例845

 $trans-N-\{4-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドの合成$

実施例744で得たtransー4ー((4ーエチルー1H-インダゾールー

IR (neat) cm^{-1} ; 1111, 1321, 1551, 1624, 2 5 937.

実施例846

 $t r a n s - N - \{4 - [(4 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル プロパンアミドの合成$

IR (neat) cm⁻¹; 1119, 1231, 1545, 1633, 2 933.

15 実施例847

実施例745で得たcis-3-((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)シクロヘキサンアミンを用いて実施例819の方法に準じて行い、

20 N- $\{c i s - 3 - [(4-x + y - 1 H - 4 y + y - 5 - 4 y) \}$ アセトアミドを得た。

IR (neat) cm⁻¹; 957, 1111, 1232, 1545, 16 32.

実施例848

実施例746で得たcis-4-((4-x+y-1H-x+y+y-y-y-y-5-4y)) なおもの シクロヘキサンアミンを用いて実施例819の方法に準じて行い、 $cis-N-\{4-[(4-x+y-1H-x+y+y-y-y-y-5-x+y)]$ なおもの は 3-x+y-1 は

396

PCT/JP02/05609

シクロヘキシル アセトアミドを得た。

LC/MS: M+1=302. 3

実施例849

WO 02/100833

Nー $\{trans-3-[(4-メチルー1H-インダゾールー5-イル) オキ$ シ] シクロヘキシル $\}$ アセトアミドの合成

実施例 747で得た t r a n s -3 - (4 - x + y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y -

10 LC/MS: M+1=302. 3

実施例850

 $\operatorname{trans-N-}$ エチルー4ー [(4-エチルー1 Hーインダゾールー5 ーイル) オキシ] シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

実施例845で得たt r a n s $-N-\{4-[(4-x+\nu-1H-4)y)\}$ 15 $-\nu-5-4\nu$ オキシ]シクロヘキシル $\}$ アセトアミドを用いて、実施例827の方法に準じて行い、t r a n s $-N-x+\nu-4-[(4-x+\nu-1H-4)y)$ インダゾール $-5-4\nu$ オキシ]シクロヘキサンアミン・一塩酸塩を得た。 IR (neat) c m $^{-1}$; 791,845,1059,1213,1524.

20 実施例851

 $\operatorname{trans} - 4 - \left[\left(4 - \operatorname{TF} \mathcal{N} - 1 \operatorname{H} - \operatorname{H} \mathcal{N} \right] - \operatorname{H} \mathcal{N} -$

- (a) $t r a n s N \{4 [(4 エチル 1 H インダゾール 5 イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドの合成$
- - (b) trans-4-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル)オ

キシ] -N-プロピルシクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

397

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) δ ; 0. 90 (t, 3H), 1. 17 (t, 3H), 1. 45 (q, 4H), 1. 63 (m, 2H), 2. 09 (m, 4H), 2. 84 (m, 4H), 3. 03 (m, 1H), 4. 06 (m, 1H), 7. 16 (d, 1H, J=8. 89Hz), 7. 29 (d,

10 1H, J=8.89Hz), 8.03 (s, 1H), 8.77 (br, 1H), 8.89 (br, 1H).

実施例852

 $N-エチル-N-\{cis-3-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル\}アミン・一塩酸塩の合成$

IR (neat) cm⁻¹; 799, 1036, 1211, 1257, 15 20 27.

実施例853

- 25 オキシ]シクロヘキシル}プロパンアミドの合成

実施例 745 で得た c i s -3 - ((4 - x + y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y - y -

N-{cis-3-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル} プロパンアミドを用いて実施例827の方法に準じて反応

IR (neat) cm⁻¹; 1012, 1207, 1257, 1456, 1
527.

実施例854

10 c i s -N - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x - x -

実施例848で得たc i s -N - $\{4$ - [(4 - x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x +

15 ダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル $\}$ アミン・一塩酸塩を得た。 IR (neat) cm $^{-1}$; 812, 1045, 1217, 1261, 15

25.

実施例855

 $cis-N-\{4-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]$

20 シクロヘキシル - N - プロピルアミン・一塩酸塩の合成

実施例746で得たcis-4-((4-x+x)-1)Hーインダゾールー5-4イル)オキシ)シクロヘキサンアミンを用いて実施例853の方法に準じて行い、 $cis-N-\{4-[(4-x+x)-1)$ Hーインダゾール-5-4ル)オキシ]シクロヘキシル $\}$ -Nープロピルアミン・一塩酸塩を得た。

25 IR (neat) cm⁻¹; 800, 1217, 1261, 1525, 29 39.

実施例856

N-エチル-N- { t r a n s -3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } アミン・一塩酸塩の合成

実施例849で得たNー $\{trans-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル <math>\}$ アセトアミドを用いて実施例827の方法に準じて行い、NーエチルーNー $\{trans-3-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル <math>\}$ アミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 800, 1221, 1257, 1458, 15 27, 2943.

実施例857

実施例 747で得た t r a n s -3 - (4 - x - x - x - x - x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x + x +

15 IR (neat) cm⁻¹; 1221, 1257, 1458, 1525, 2 939.

実施例858

5 - { (2S*4R*6S*) - [(2, 6-i) + i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i - i

20 (a) (2S*4R*6S*) - 4 - ヒドロキシ-2, 6 - ジメチルピペリジン-1 - 炭酸 t - ブチルの合成

(2S*4S*6S*) -2,6-ジメチル-4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩(388mg,3.00mmol)のジメチルホルムアミド(6ml)溶液にトリエチルアミン(1.67ml,12.0mmol)、二炭酸ジーtertーブをかく2.76ml,12.0mmol)を加えて60℃にて3時間攪拌した。その後二炭酸ジーtertーブチル(1.38ml,6.0mmol)を加えて60℃にてさらに2時間攪拌した。水、5%-硫酸水素カリウムを加えて反応を

停止した後に、酢酸エチルートルエン(1:1)にて抽出した。飽和食塩水で洗

浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより(2S*4

R*6S*) -4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルピペリジン-1-炭酸 t-ブチル(373mg, 54%)を得た。

- (b) 5-{(2S*4R*6S*)-[(2,6-ジメチルピペリジン-4-イル)オキシ]}-4-メチルー1H-インダゾール・塩酸塩の合成
- 5 (2S*4R*6S*) -4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルピペリジン-1-炭酸 tーブチル(144mg,0.628mmo1)のトルエン溶液(4m1)に4-メチル-1Hーインダゾール-5-オール(140mg,0.945mo1)、シアノメチレントリーnーブチルホスホラン(253mg,0.943mmo1)を加えて100℃にて5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルムで希釈後に1Nー水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、再度減圧下溶媒を留去した。ここにメタノール(3m1)、4Nー塩酸ージオキサン(3m1)を加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、メタノールー酢酸エチルにて晶析し、5-{(2S*4R*6S*)-[(2,6-ジメチルピペリジン-4ーイル)オキシ]}-4-メチルー1Hーインダゾール・塩酸塩(30mg,1
 6%)を得た。
 - IR (neat) cm⁻¹; 1283, 1219, 1209, 1151, 9 97, 941.

試験例1

Rhoキナーゼリン酸化阻害アッセイ

20 牛の脳抽出画分は、以下のように調製した。すなわち、牛の脳より灰白質を細切後、2倍量の免疫沈降用緩衝液(10mM トリスヒドロキシメチルアミノメタン (Tris)(pH 7.5), 1% トリトン X-100, 0.5% NP-40, 150mM NaCl, 20mM フッ化ナトリウム, 1mM エチレンジアミン四酢酸(EDTA), 1mM エチレングリコールビス (β-アミノエチルエーテル)-N, N, N, N-四酢酸(EGTA), 0.2mM フッ化フェニルメチルスルホニル(PMSF))に懸濁し、ポリテトラフルオロエチレン製のポッター型ホモジェナイザーを用いて組織を破壊した。20,000 gで15分間の遠心を行った後、上清を回収し、さらに100,000 g、60分間の超遠心を行った。その上清を回収し、牛の脳抽出画分とした。

また、抗Rhoキナーゼ抗体固定化プレートを以下のように作製した。すなわ

ち、二次抗体(抗ヤギIgG(Fc)抗体)をリン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate-Buffered Saline: PBSで1/300($1 \mu 1$ 抗体/300 $\mu 1$ PBS)に希釈し、96穴ELISAプレートの各穴に $100 \mu 1$ ずつ添加した。室温で2時間の吸着を行った後、上清を取り除いた。その後、 $100 \mu 1$ のPBSを添加後、上清を取り除いた(この洗浄操作を2回実施)。洗浄後、 $100 \mu 1$ のブロッキング緩衝液(0.05% Tween 20.0.25% 牛血清アルブミン(脂肪酸フリー)/PBS)を添加し、室温で1時間のブロッキングを行った。ブロッキング後、 $100 \mu 1$ のブロッキング緩衝液で洗浄を2回行い、PBSで $1/200(0.5 \mu 1(0.1 \mu g)/100 \mu 1)$ 希釈された一次抗体(抗ROKII(Rhoキナーゼ)ペプチド抗体)を $100 \mu 1$ 添加し、室温で2時間の吸着を行った。吸着後、 $100 \mu 1$ のブロッキング緩衝液で $100 \mu 1$ 0のブロッキング緩衝液で $100 \mu 1$ 0のブロッキング緩衝液を添加し、抗Rhoキナーゼ抗体固定化プレートとした。

上記プレートを用いて牛脳抽出画分からRhoキナーゼを選択的に固定化し、

5

10

Rhoキナーゼリン酸化アッセイを行なった。1.5mg/mlに調製した牛の脳抽出液 を抗体固定化プレートに $100 \mu 1$ 添加し、4°C、一時間反応させることによって、 Rhoキナーゼをプレートに固定化した。反応終了後、上清を捨て、100μ1免疫 15 沈降用緩衝液で3回洗浄した。さらに100μ1緩衝液A (50 mM Tris (pH 7.5), 10mM MgCl。, 150mM NaCl) で3回洗浄した。上清を除いたプレートに、上記の反応 緩衝液(50mM Tris-HCl(pH 7.5), 2mM EDTA, 10mM MgCl。)を40μ 1添加した。さ らに化合物を含んだアデノシン5' -トリフォスフェイト(ATP)緩衝液(0.1μM ATP (6 nM [γ-³²P] ATPを含む)、10μgヒストン (HF2A))を調製し、その溶液10 20 μ1をプレートに加えることによって反応を開始した。反応は、室温4時間で行 った。反応停止は、最終濃度75mMのリン酸溶液、50μM ATPを添加することによ って行った。反応終了後、ベータプレート1205(Wallac社)専用のホスホセルロー スフィルターに反応液を50μ1スポットした。スポット終了後、そのフィルター を75mMのリン酸溶液150mlで10分間洗浄した。この洗浄操作を3回繰り返し行った。 25 洗浄終了後、そのフィルターを乾燥させ、セロハンの袋で包み、液体シンチレー ションカクテルを10m1加えた。そのフィルターにトラップされたエネルギー量

Rhoキナーゼが含まれていないサンプルのカウント数をバックグランド(=

(β線放射能カウント数)をベータプレート1205で測定した。

活性0%)とし、化合物が含まれていないサンプルにおけるカウント数(Rhoキナーゼリン酸化活性)を活性率100%とした。リン酸化反応を50%阻害する化合物 濃度をRhoキナーゼの IC_{50} 値とした。

本試験において、実施例1の化合物のRhoキナーゼ IC_{50} 値は $0.4\mu1/m1$ で 5 あった。

試験例2

摘出膀胱排尿筋収縮抑制作用

ハートレー系雄性モルモット (約7週齢) を頭部打撲後、脱血死させ、膀胱を摘出した後、37℃に保温し、95% 0₂ - 5% CO₂にて通気したクレブスーヘンゼ 10 ライト栄養液 (118.4 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM KH₂PO₄, 4.7 mM KCl, 2.5 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 11 mM グルコース)を満たした容量25 mlのマグヌス管内に懸垂した(静止張力1 g)。膀胱標本の張力は等尺性トランスデューサで測定し、アンプ(AP-641G、日本光電)を介してレコーダに記録した。静止張力を負荷後45分間安定化させた後、アセチルコリン0.3~300 μ Mを用いて、膀胱を収15 縮させた。その後クレブスーヘンゼライト栄養液にて洗浄、安定化させたのち被験物質を100 μ g/ml加えて10分後より再度アセチルコリン0.3~300 μ Mを用いて、膀胱を収縮させた。1回目のアセチルコリンによる最大収縮反応を100%としたときの膀胱収縮率で評価した。結果を図1に示す。

20 産業上の利用の可能性

本発明化合物はRhoキナーゼ阻害作用を有し、Rhoキナーゼの阻害および Rhoキナーゼ阻害によるNa⁺/H⁺交換輸送系阻害等の二次的な作用によって 病態が改善されると考えられる疾患、例えば平滑筋弛緩作用に基づく高血圧症、 末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息もしくは血小板凝集亢進による 25 疾患(慢性動脈閉塞症、脳卒中)、細胞の過剰増殖・遊走・線維化(例えば線維 芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサンギウム細胞増殖、血管内皮細胞増殖など) 抑制作用に基づく動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、肝不全、腎線維症、腎糸球 体硬化症、腎不全、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌等の 疾患、および心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、受

403

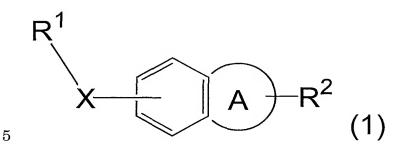
精および受精卵の着床、骨粗鬆症などの骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、 敗血症、成人呼吸窮迫症候群、また網膜症、緑内障、勃起不全等の治療薬として 有用である。

5

404

請求の節囲

1. 式(1):



[式中、 R^1-X ーは同一もしくは異なって $1\sim4$ 個存在する。

環Aは飽和もしくは不飽和の複素5員環を表す。

Xは単結合、または式:-O-、-N(R^3)-、-N(R^3)C(=O)-、

- 10 -S (O) $_2N$ (R 3) -、または-C (=O) -で表される基、または置換もしくは無置換のアルキレン基(該アルキレン基の $-CH_2$ -基は式:-O-、
 - $-N (R^4) -N (R^4) C (=O) -N (R^4) -N$
 - $-S(O)_{n} (R^{4}) S(O)_{2} (-S(O)_{2}N(R^{4}) (\pm t)$
 - -C(=O)-で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き
- 15 換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子 は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。)を表す。

nは、0、1または2を表す。

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、シアノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、

25 R²は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、置換もしくは無

置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式: $-OR^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、

405

- 5 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。但し、 R^2 が窒素原子上の置換基である場合、 R^2 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、10 置換もしくは無置換のアシル基、または式: $-CON(R^9)R^{10}$ 、
 - $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

R³およびR⁴は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

mは、0、1または2を表す

R⁸、R⁹、およびR¹⁰は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表すか、またはR⁹とR¹⁰が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換もしくは無置換の飽和5~8員環の環状アミノ基を表す。

25 R¹¹は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表す。

]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容さ

PCT/JP02/05609

406

れる塩を含有する、Rhoキナーゼ阻害剤。

2. 式(2):

10

$$R^1$$
 R^5
 N
 R^6
 R^6
 R^6
 R^6

5 [式中、 R^1-X- は同一もしくは異なって $1\sim4$ 個存在する。

Xおよび R^1 は請求項1と同じ意味を表し、

 R^5 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式: $-OR^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、

 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表し、

R⁶は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシ 15 クロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置 換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしく は無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式:

 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表し、

- 20 R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、およびmは請求項1と同じ意味を表す]で表される、 請求項1記載のRhoキナーゼ阻害剤。
 - 3. Xが式: -N (R^3) -で表される基である、請求項1または2記載のR h o キナーゼ阻害剤。
- $4. \ X$ が式: $-N(R^3)C(=O)-$ で表される基である、請求項1または 25 2記載のRhoキナーゼ阻害剤。

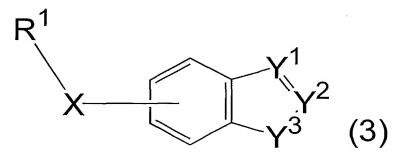
- 5. Xが式:-C(=O) N(R^3) -で表される基である、請求項1または 2記載のRh oキナーゼ阻害剤。

407

- 6. Xが式: -O-で表される基である、請求項1または2記載のRhoキナーゼ阻害剤。
- 5 7. R^1 が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の飽和複素環基である、請求項 $1\sim 6$ のいずれか一項に記載のR h o キナーゼ阻害剤。
- 8. 飽和複素環基が、置換もしくは無置換のピペリジニル基、または置換もしくは無置換のテトラヒドロピラニル基である、請求項7記載のRhoキナーゼ阻 10 害剤。
 - 9. 高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、受精および受精卵の着床、骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起不全の治療剤である、請求項1~6のいずれか1項に記載のRhoキナーゼ阻害剤。

10. 式(3):

15



20 [式中、R¹-X-は同一もしくは異なって1~4個存在する。

Xは単結合、または式:-O-、-N(R^3)-、-N(R^3)C(=O)-、-C(=O)N(R^3) -、-S(O) $_n-$ 、-N(R^3) S(O) $_2-$ 、-S(O) $_2N$ (R^3) -、または-C(=O) -で表される基、または置換もしくは無置換のアルキレン基(該アルキレン基の $-CH_2$ -基は式:-O-、

 $25 - N (R^4) - N (R^4) C (=0) - N (R^4) - N$

-S (O) $_n$ - 、-N (R^4) S (O) $_2$ - 、-S (O) $_2N$ (R^4) - 、または -C (= O) - で表される基によって、1 または複数、同一または異なって置き 換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。)を表す。

5 nは、0、1または2を表す。

 Y^1 は式: $-C(R^{51})$ =で表される基もしくは窒素原子を表し、 Y^2 は式: $=C(R^{52})$ -で表される基もしくは窒素原子を表し、 Y^3 は式: $-N(R^{6})$ -で表される基もしくは酸素原子を表す。

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、置換もしくは 10 無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無 置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは 無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしく は無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、置換もしく は無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置 15 換したシクロアルキル基を表す。

R³およびR⁴は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

- 20 R⁵¹およびR⁵²は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式:-OR⁸、
- 25 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

mは、0、1または2を表す。

 R^8 、 R^9 、および R^{10} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換

のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表すか、またはR⁹とR¹⁰が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換もしくは無置換の飽和5~8員環の環状アミノ基を表す。

R¹¹は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表す。

R⁶は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式:

15 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

但し、 $R^1-X-が1個のみ存在する場合、次の化合物を除く。$

10

- (1) X が単結合である場合、 R^1 が水素原子、カルボキシル基、またはアルコキシカルボニル基である化合物、
- 20 (2) Xが式: -O-で表される基である場合、R¹が水素原子、無置換アルキル 基、カルボキシル基によって置換されたアルキル基、無置換ベンゾイル基、また は無置換ベンジル基である化合物、
 - (3) Xが式: -NH-で表される基である場合、 R^1 が水素原子またはアミノ置換アルキル基である化合物、
- 25 (4) Xが式: C (= O) で表される基である場合、R¹が水素原子である化合物、
 - (5) Xが式: -NHC (=O) -で表される基である場合、 R^1 がアルキル基、または無置換ベンジル基である化合物、
 - (6) Xが無置換アルキレン基であって該アルキレン基が式:-O-、

 $-N (R^4) -, -N (R^4) C (=0) -, -C (=0) N (R^4) -,$

 $-S(O)_{n} - (-N(R^{4}) S(O)_{2} - (-S(O)_{2}N(R^{4}) - (\pm \hbar t)$

-C (= O) -で表される基によって置き換えられていない場合、 R^1 が水素原子、または無置換アミノ基である化合物。]で表される化合物もしくはそのプロ

5 ドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

11. 式(4):

$$R^1$$
 R^{51}
 N
 R^6
 R^6
 R^6

[式中、X、 R^1 、 R^{51} および R^6 は請求項10と同じ意味を表す]で表される、 10 請求項10記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

12. 式(5):

15 [式中、R⁵¹およびR⁶は請求項10と同じ意味を表す。

 X^a 、 X^b 、 X^c 、および X^d は、それぞれ独立して、請求項10におけるXと同じ意味を表す。

R¹°、R¹ь、R¹°およびR¹dは、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシル

基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、 置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、 置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、 置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、

5 置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアル キル基が置換したシクロアルキル基を表す。

但し、式: R^{1a} — X^a 、 R^{1b} — X^b 、 R^{1c} — X^c 、および R^{1d} — X^d で表される基のうち3個以上が同時に水素原子となることはなく、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、または R^{1d} が無置換のアルキル基である場合、対応する X^a 、 X^b 、 X^c 、または X^d は式:-C(=O)—で表される基ではない。〕で表される、請求項10記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

10

15

13. R^{1b}が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアロイル基、置換もしくは無置換の複素 芳香族アシル基、置換もしくは無置換の飽和複素環カルボニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基である、請求項12記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

14. R¹°が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のでロイル基、置換もしくは無置換の複素 芳香族アシル基、置換もしくは無置換の飽和複素環カルボニル基、または置換もしくは無置換の飽れ複素環カルボニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基である、請求項12記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

 $15. X^{b}$ が、式:-O-、-N(R^{3})-、-NHC(=O)-、または 25 -C(=O)NH-で表される基である、請求項13記載の化合物もしくはその プロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

16. X°が、式:-O-、 $-N(R^3)-$ 、-NHC(=O)-、または-C(=O) NH-で表される基である、請求項14記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

- 17. 式: R^{1} °-X°、および R^{1} $^{d}-X$ d で表される基が共に水素原子である、請求項13記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。
- 18. 式: R^{1} °-X°、および R^{1} °-X°で表される基が共に水素原子である、 5 請求項15記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。
 - 19. 式: R^{1} °-X°、および R^{1} $^{d}-X$ °で表される基が共に水素原子である、請求項14記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。
- 10 20. 式: R^{1} °-X°、および R^{1} $^{d}-X$ d で表される基が共に水素原子である、 請求項16記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。
 - 21. 式: R¹*およびX*で表される基が、以下のいずれかのものである、請求項17記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩:
 - (i) R^{1} が置換もしくは無置換のアルキル基であり、X が単結合である、または、
 - (ii) X a が式: -O-、-C (=O) N (R3) -、-S (O) -、

15

- -S (O) $_2N$ (R 3) -、または-C (= O) -で表される基である。
- 20 22.式: R¹ *およびX *で表される基が、以下のいずれかのものである、請求項18記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩:
 - (i) R^{1} が置換もしくは無置換のアルキル基であり、X が単結合である、または、
- 25 (ii) X^{a} が式: -O-、-C (=O) N (R^{3}) -、-S (O) $_{n}$ -、
 - -S (O) $_2N$ (R^3) -、または-C (= O) -で表される基である。
 - 23. X°で表される基が、式: -O-で表される基である、請求項22記載 の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩:
 - 24. 請求項10~23のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッ

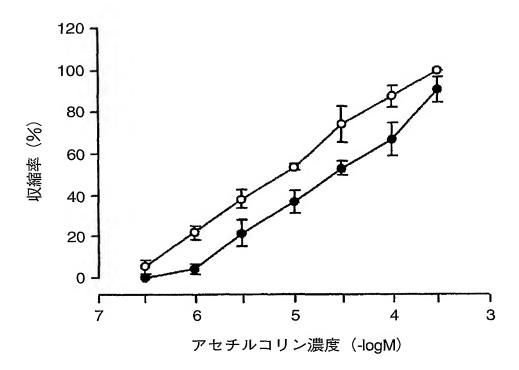
413

グまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

- 25. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分とする尿失禁治療剤。
- 26. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、請求項1記載の式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される 5 塩である、請求項25記載の尿失禁治療剤。
 - 27. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、請求項10記載の式(3)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩である、請求項25記載の尿失禁治療剤。
- 28. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、請求項2記載の式(2)で 10 表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される 塩である、請求項25記載の尿失禁治療剤。

1/1

FIG.1



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D231/56, A61K31/416, 31/456, 31/4535, 31/454, 31/46, A61P9/00, 9/10, 9/12, 13/02, 13/12, 15/00, 15/08, 19/08, 25/28, 27/02, 27/06, 29/00, 31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 43/00					
According t	According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
	S SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D, A61K, A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (QUESTEL)					
C. DOCU	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where ap	propriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
P,X	WO 01/81303 A1 (F. Hoffmann- 01 November, 2001 (01.11.01), Examples 9, 83, 92 & US 2001/047031 A1		10,11,24		
P,X	WO 01/56988 Al (Kirin Beer K 09 August, 2001 (09.08.01), Claims; examples (Family: none)	Kabushiki Kaisha),	1-3,7-11,24		
Х		, 9915553 A 2001002245 A	10,11		
X Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.					
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search 13 September, 2002 (13.09.02) "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family "B" document member of the international search report 13 September, 2002 (13.09.02)					
	ailing address of the ISA/	Authorized officer			
Japa	nese Patent Office	Addition for our con			
Facsimile No.		Telephone No.			

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No	
Х	WO 00/06173 A1 (Eli Lilly and Co.), 10 February, 2000 (10.02.00), Claims; example 3 & EP 978514 A1 & US 6133290 A & AU 9946961 A	10,11,24	
Х	JP 11-310568 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 09 November, 1999 (09.11.99), Claims; compound 1a-21	10,11,24	
Х	US 5880151 A (Tularic Inc.), 09 March, 1999 (09.03.99), Claims; example 15 & US 6121304 A & US 6316484 A	10,11,24	
P,X	US 2001/034346 A1 (UK), 25 October, 2001 (25.10.01), Page 7; Par. No. [0089] & GB 2360280 A	10,11	
X	US 5444038 A (Zenrca Ltd.), 22 August, 1995 (22.08.95), Example 14 & WO 93/18008 A1 & EP 630367 B1 & AU 665818 B & JP 07-508259 A & CN 1056834 B & HU 70876 A & IL 104977 A & ES 2149202 T3 & ZA 9301632 A	10,11	
х	WO 95/00509 A1 (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd.), 05 January, 1995 (05.01.95), Table 3 [I-a] & AU 9469834 A & EP 657450 B1 & CN 1110478 A & ES 2122290 T3 & BR 9405488 A & US 5534481 A & US 5670452 A & US 5763616 A	10,11	
Х	JP 03-254698 A (Konica Corp.), 13 November, 1991 (13.11.91), Page 9, III-2 (Family: none)	10-12	
х	EP 195238 Al (Bayer AG), 24 September, 1986 (24.09.86), Examples & DE 3505905 A & NO 8600414 A & JP 61-194076 A & FI 8600737 A & CA 1275290 A & DE 8600793 A & ZA 8601267 A	10-12	
Х	WO 93/18008 A1 (Zeneca Inc.), 16 September, 1993 (16.09.93), Examples & US 5444038 A & AU 9337895 B & EP 630367 B1 & JP 07-508259 A	10-12	

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Х	JP 02-48670 A (Konica Corp.), 19 February, 1990 (19.02.90), Table 1 (Family: none)	10-12
X	DE 2619164 A (BOEHRINGER), 17 November, 1977 (17.11.77), Claims; examples & JP 52-133982 A	10-12,24

International application No.
PCT/JP02/05609

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet) This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: X Claims Nos.: 25 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: The scope of "compounds having Rho kinase inhibiting activity" cannot be specified even with consideration given to the common general technical knowledge at the time of filing; therefore claim 25 does not satisfy the requirement of clearness as provided for in PCT Article 6. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet) This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. Remark on Protest No protest accompanied the payment of additional search fees.

Claims 1, 3-6, 9, 10, and 24-27 include extremely many compounds, but only a small part of the compounds described in the claims are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

Therefore, this search has been carried out with priority given to the part of compounds which are supported by the description and disclosed.

As to claims 2, 7, 8, 11-23, and 28, complete search has been carried out.

国際調査報告

発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) Α. Int. C1⁷ C07D231/56, A61K31/416, 31/456, 31/4535, 31/454, 31/46, A61P9/00, 9/10, 9/12, 13/02, 13/12, 15/00, 15/08, 19/08, 25/28, 27/02, 27/06, 29/00, 31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 43/00 調査を行った分野 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC)) Int. C17 C07D, A61K, A61P 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (QUESTEL) С. 関連すると認められる文献 引用文献の 関連する カテゴリー* 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 請求の範囲の番号 WO 01/81303 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 2001.11.01, P, X 10, 11, 24 実施例9,83,92 & US 2001/047031 A1 1-3, 7-11, 24 WO 01/56988 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA), 2001.08.09 P, X 特許請求の範囲,実施例(ファミリーなし) Χ WO 00/27819 A1 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT), 2000.05.18 10, 11 特許請求の範囲,実施例2.72 & DE 19910396 A & BR 9915553 A & EP 1129074 A1 & NO 2001002245 A 区欄の続きにも文献が列挙されている。 □ パテントファミリーに関する別紙を参照。 * 引用文献のカテゴリー の日の後に公表された文献 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって 出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論 もの の理解のために引用するもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 以後に公表されたもの の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに 文献(理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 よって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 国際調査を完了した日 国際調査報告の発送日 08.10.02 13.09.02 国際調査機関の名称及びあて先 特許庁審査官(権限のある職員) 9166 日本国特許庁(ISA/JP) 岡崎 美穂 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

国際調査報告

G (44:3)	BBM Lw 1 27 y > 1, w with	
C (続き). 引用文献の	関連すると認められる文献	関連する
カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	WO 00/06173 A1 (ERI LILLY AND COMPANY) 2000.02.10 特許請求の範囲,実施例3 & EP 978514 A1 & US 6133290 A & AU 9946961 A	10, 11, 24
X	JP 11-310568 A(日産化学工業株式会社)1999.11.09 特許請求の範囲,化合物1a-21	10, 11, 24
X	US 5880151 A(TULARIC INC.)1999.03.09 特許請求の範囲,実施例15 & US 6121304 A & US 6316484 A	10, 11, 24
Р, Х	US 2001/034346 A1 (UK) 2001.10.25 第7頁[0089] & GB 2360280 A	10, 11
X	US 5444038 A (ZENRCA LIMITED) 1995.08.22 実施例14 & WO 93/18008 A1 & EP 630367 B1 & AU 665818 B & JP 07-508259 A & CN 1056834 B & HU 70876 A & IL 104977 A & ES 2149202 T3 & ZA 9301632 A	10, 11
X	WO 95/00509 A1 (KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 1995.01.05, TABLE3 [I-a] & AU 9469834 A & EP 657450 B1 & CN 1110478 A & ES 2122290 T3 & BR 9405488 A & US 5534481 A & US 5670452 A & US 5763616 A	10, 11
X	JP 03-254698 A(コニカ株式会社)1991.11.13 第9頁 Ⅲ-2(ファミリーなし)	10-12
X	EP 195238 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 1986.09.24 実施例 & DE 3505905 A & NO 8600414 A & JP 61-194076 A & FI 8600737 A & CA 1275290 A & DE 8600793 A & ZA 8601267 A	10-12
X	WO 93/18008 A1 (ZENECA INC.) 1993.09.16 実施例 & US 5444038 A & AU 9337895 B & EP 630367 B1 & JP 07-508259 A	10-12
X	JP 02-48670 A (コニカ株式会社) 1990.02.19 表1(ファミリーなし)	10-12
X	DE 2619164 A (BOEHRINGER) 1977.11.17 特許請求の範囲、実施例 & JP 52-133982 A	10-12, 24

第I欄	請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)
法第8条	条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作
成しなか	かった。
1.	請求の範囲は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
	つまり、
۰ D	請求の範囲 25 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい
2. 🗵	請求の範囲 <u>25</u> は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい ない国際出願の部分に係るものである。つまり、
	「Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物」は、出願時の技術常識を勘案してもそのよ
	うな性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲25はPCT6条にお
	ける明確性の要件を欠いている。
	りる切解性の女性を入れている。
3.	請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に
	従って記載されていない。
第Ⅱ欄	発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)
	D. A. A. A. A. A. A. C.
次に対	述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
1	
1. 🗍	出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求
	の範囲について作成した。
2. 🗍	追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追
	加調査手数料の納付を求めなかった。
3.	出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納
	付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
1 / 1	
4. ∐	出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載
4. 📙	出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載 されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
4. []	
4. []	
4. 📙	
	されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
	されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。 <u> 査</u> 手数料の異議の申立てに関する注意
	されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1, 3-6, 9, 10, 24-27 は非常に多数の化合物に関する発明を包含している。しかし、PCT 6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5条の意味において開示されているのは、クレームに記載された化合物のごくわずかな部分に過ぎない。

したがって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分を中心に行った。 請求の範囲 2, 7, 8, 11-23、28については、完全な調査を行った。